

**WACHSTUMSHORMONFREISETZUNG WÄHREND
DES SCHLAFS UND UNTER
TEMPERATURSTIMULATION BEI
DEPRESSIVEN PATIENTEN**

Michael W. Oßwald

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0005

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

WACHSTUMSHORMONFREISETZUNG WÄHREND DES SCHLAFS UND UNTER
TEMPERATURSTIMULATION BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael W. Oßwald
aus
Vaterstetten
1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1975

Herrn Professor Dr. N. Matussek danke ich für die Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. R. Schilkrut danke ich für die vielen Anregungen und die freundliche Hilfe im Umgang mit psychiatrischen Patienten.

Diese Arbeit wurde zwischen März 1973 und November 1974 in der Abteilung für Neurochemie der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

GH	growth hormone, neue Bezeichnung für Wachstumshormon
HGH	human growth hormone, spezifisches menschliches Wachstumshormon
GHRF	growth hormone releasing factor, Neurohormon, das die Wachstumshormonfreisetzung fördert
GHIF	growth hormone inhibiting factor, Neurohormon, das die Wachstumshormonsekretion hemmt
REM	rapid eye movements, rasche Augenbewegungen
SWS	slow wave sleep, Schlaf mit langsamen (Δ -)Wellen im Elektroencephalogramm
ng	Nanogramm = 10^{-9} g

INHALTSVERZEICHNIS

		<u>Seite</u>
1	EINFÜHRUNG	1
1.1	Beziehungen zwischen affektivem Zustand und Wachstumshormonfreisetzung	1
1.2	Physiologie des Wachstumshormon	2
1.2.1	Chemie und Stoffwechsel	2
1.2.2	Sekretion des Wachstumshormons	3
1.2.3	Zentrale Steuerung der GH-Sekretion	4
1.2.4	Stimulation der GH-Sekretion	7
1.3	Wachstumshormonfreisetzung bei depressiven Patienten	8
1.4	Schlaf und Wachstumshormon	10
1.5	Thermische Einflüsse auf die Wachstumshormonfreisetzung	11
1.6	Die Bedeutung der Monoamine	12
1.6.1	Monoamine und Depression	12
1.6.2	Monoamine und Schlaf	13
1.6.3	Monoamine und Temperatur	14
2	HINFÜHRUNG ZUM THEMA UND THEMENSTELLUNG	15
3	PATIENTENGUT UND METHODEN	16
3.1	Patientengut,	16
3.2	Kontrollgruppe	16
3.3	Versuchsaufbau	18
3.3.1	Schlafversuch	18
3.3.2	Badeversuch	19

		<u>Seite</u>
3.4	Glucosebestimmung	20
3.5	Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration	21
3.6	Statistische Auswertung	23
3.7	Schlafelektroencephalogramm	23
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Untersuchung der Wachstumshormonfreisetzung	25
4.1.1	Gesunde Kontrollpersonen	25
4.1.2	Depressive Patienten	27
4.2	Untersuchung der Wachstumshormonfreisetzung bei Temperaturstimulation	35
4.2.1	Gesunde Kontrollpersonen	35
4.2.2	Depressive Patienten	39
5	DISKUSSION	47
5.1	Wachstumshormonfreisetzung während des Schlafs	47
5.2	Wachstumshormonfreisetzung bei Temperaturstimulation	48
6	ZUSAMMENFASSUNG	52
7	LITERATURVERZEICHNIS	56
	LEBENS LAUF	

EINFÜHRUNG

1.1 Beziehungen zwischen affektivem Zustand und Wachstums- hormonfreisetzung

In den elf Jahren, seit Glick und Mitarbeiter (1963) als erste einen anwendbaren Radioimmunist zur Bestimmung des Wachstumshormons beschrieben haben, ist eine Menge neuer Informationen über Struktur, Sekretionsmechanismen und Wirkungsweise dieses Hormons gewonnen worden. Darüber hinaus ist das Wachstumshormon in die klinische Routinediagnostik und, bei bestimmten Mangelsyndromen, in die Therapie eingeführt worden.

Mit der Arbeit von Powell und Mitarbeitern (1967) wurde zum ersten Mal auf einen Zusammenhang zwischen bestimmten psychischen Zuständen und der Sekretion des Wachstumshormons hingewiesen. So hat Powell gezeigt, daß bei Säuglingen und Kleinkindern, denen, zum Beispiel in Heimen, die normale enge Bindung zu einer Bezugsperson abgeht, neben den dadurch ausgelösten Verhaltensstörungen, dem sogenannten Deprivationssyndrom, auch körperliche Symptome auftreten, besonders auffällig dabei, ein verlangsamtes Größenwachstum und, in engem Zusammenhang damit, ein meßbares Defizit an Wachstumshormon. Überraschenderweise sind durch einen Milieuwechsel dieser psychisch deprivierten Kinder nicht nur die Verhaltensstörungen, wie zum Beispiel die Hypomotorik, sondern auch der Mangel an Wachstumshormon voll zurück gegangen und der Minderwuchs ist ausgeglichen worden.

In einer Reihe weiterer Arbeiten (Greenwood 1966, Baylis 1968, Frader u.a. 1971) wurden zusätzliche Anhaltspunkte für das Bestehen der Achse emotionelles Befinden und Wachstumshormonkonzentration gefunden.

Darüber hinaus gibt es gezielte Untersuchungen des Wachstumshormonhaushalts an psychiatrischen Patienten. Bevor aber auf diese Arbeiten, speziell an depressiven Patienten eingegangen wird, soll eine zusammenfassende Übersicht über die Physiologie des Wachstumshormons gegeben werden.

1.2 Physiologie des Wachstumshormons

1.2.1 Chemie und Stoffwechsel

Das Wachstumshormon ist ein Polypeptid mit dem Molekulargewicht 21500, bestehend aus einer Kette von 190 Aminosäureresten, deren Sequenz aufgeschlüsselt ist (Li 1972). GH wird synthetisiert und sezerniert von spezifischen Zellen des Hypophysenvorderlappen, den α -Zellen, die mit azidophilen Granula angefüllt sind. Histochemische und Immuno-fluoreszenzmethoden (La Bella u.a. 1971) haben gezeigt, daß diese Zellen unterschiedlich sind von den Zellen, die die anderen Hypophysenhormone, einschließlich Prolactin, synthetisieren.

GH bildet etwa 5 Prozent des Gesamtgewichts der getrockneten Hypophyse eines Erwachsenen oder 5 bis 15 mg pro Hypophyse. GH wird in die venöse Blutbahn abgegeben und zirkuliert in einer ungebundenen Form im Plasma. Die Wirkung des Wachstumshormons erfolgt ubiquitär an den meisten Körperzellen und ähnelt darin der des Insulins und Cortisons, weniger der der anderen Hypophysenvorderlappenhormone wie ACTH oder TSH, die spezifische Erfolgsorgane besitzen.

Die GH-Wirkungen sind zahlreich, aber im Allgemeinen wirkt es dem Insulin entgegengesetzt. Es stimuliert die zelluläre Aufnahme von Aminosäuren, fördert die Abgabe von freien Fettsäuren aus den Gewebespeichern und senkt den Glucoseverbrauch. Die Anregung des Wachstums erfolgt nicht durch das Wachstumshormon selbst, sondern das GH veranlaßt die Leber (eventuell Niere), eine niedermolekulare Substanz zu synthetisieren, genannt "sulfation factor" oder "Somatomedin". Diese ist in der Lage, durch Stimulation der Knorpelsäulen in den Epiphysenfugen das Längenwachstum anzuregen. (nach Siegenthaler 1973)

Die mit dem Radioimmuntest ermittelten HGH - Basalwerte liegen beim Erwachsenen zwischen 0 und 5 ng/ml Plasma. (Der früher gebräuchliche Tibiatest lieferte zum Teil abweichende Werte.) Beim Neugeborenen besteht innerhalb der ersten drei Lebenswochen eine erhöhte HGH Konzentration von 30 bis 180 ng/ml (Shywitz 1971). Danach

sind die GH-Konzentrationen unter Basalbedingungen relativ konstant, sogar während der Phasen raschen körperlichen Wachstums in der Kindheit und in der Pubertät. Dagegen ist in dieser Zeit, die auf einen bestimmten Stimulus, so zum Beispiel, während des nächtlichen Tiefschlafes, abgegebene GH-Menge erhöht (Finkelstein 1972).

Die Halbwertszeit des Wachstumshormons im Organismus beträgt 17 bis 45 Minuten, mit einer Clearancerate von etwa 203 Liter pro Tag und m^2 Körperoberfläche (Cameron 1969), wobei die Plasmaclearance hauptsächlich durch die Leber erfolgt.

1.2.2 Sekretion des Wachstumshormons

Die Freisetzung von GH aus der Hypophyse erfolgt durch ein, GH-releasing-factor genanntes, hypothalamisches Hormon. Die diese Neurohormon produzierenden Zellen sind im medio-basalen Hypothalamus lokalisiert, und zwar im nucleus infundibularis, und reichen mit ihren unmyelinisierten Axonenden direkt in den perivaskulären Raum um die mediana eminentia herum. Das hypothalamischhypophysäre Pfortadersystem bildet die weitere anatomische Verbindung zwischen den GHRF-produzierenden Zellen und dem Wirkungsort des GHRF (nach Frohmann 1972).

Die Struktur des humanen GHRF ist inzwischen aufgeklärt als gerade Kette von 10 Aminosäureresten mit bekannter Sequenz, doch ist die Wirksamkeit dieser Substanz bisher nur durch den biologischen (Tibia-) Test erwiesen und nicht durch den Nachweis von, im Radioimmuntest bestimmtem Wachstumshormon (Kastin 1972).

Aus Versuchen mit gereinigten Hypothalamusextraktfraktionen ist bekannt, daß GHRF sowohl Synthese, als auch Sekretion des GH in den α -Zellen der Hypophyse anregt.

Neben dem GHRF wird in der Literatur auch ein hemmendes Neurohormon, GH-inhibiting factor genannt, beschrieben, das über analoge Mechanismen wie GHRF auf die Hypophyse wirken soll (Kulich 1972). Wenn in der Tat, GHIF physiologische Bedeutung zukommt, wird die Wachstumshormon-

sekretion durch ein doppeltes, gekreuztes System gesteuert. Situationen die zu einem Anstieg der GH-Plasmakonzentration führen sind von einem Anstieg von GHRF und einem Abfall von GHIF begleitet (Müller 1973). Zumindest die GH-Steuerung durch GHRF ist inzwischen in einer Vielzahl von Experimenten bewiesen, so durch die Messung des GHRF-Konzentrationsanstiegs, in Situationen, die eine GH-Ausschüttung begründen (Müller 1967).

Hierzu gehören auch die Versuche von Himsworth (1972), der durch eine intrahypothalamische Glucoseinfusion eine GH-Ausschüttung, als Antwort auf eine gleichzeitige mit Insulin erzeugte periphere Hypoglycämie, verhindern konnte. Umgekehrt konnte durch intrahypothalamische Infusion von 2-Desoxyglucose, was zu einem lokalen Enzymblock mit folgendem Glucosemangel führt, eine GH-Ausschüttung erzielt werden, ohne die periphere Blutglucosekonzentration zu verändern. Damit wurde zugleich die Existenz von intrahypothalamischen Glucoserezeptoren nachgewiesen.

Neben der GH-Sekretionssteuerung durch GHRF und GHIF besteht in einem direkten Rückkopplungsmechanismus ein weiteres negatives Regelprinzip. Im Gegensatz zu den über mehrere Stationen laufenden Regelkreisen der anderen Hypophysenhormone (zum Beispiel ACTH, das durch eine hohe Konzentration an Nebennierenrindenhormonen gehemmt wird), scheint eine hohe GH-Plasmakonzentration eine weitere GH-Sekretion durch die Hypophyse zu verhindern. (Müller 1973).

1.2.3 Zentrale Steuerung der GH-Sekretion

Durch eine große Zahl von elektrischen Läsions-(Frohmann 1968) und Stimulationsversuchen (Martin 1971) im Ratten- und Affengehirn, konnten als Orte, von denen aus die GH-Sekretion beeinflusst werden kann, der Hypothalamus mit seinen Kernen, nucleus ventero-medialis, nucleus supra-opticus, nucleus paraventricularis und die mediana eminencia identifiziert werden. Daneben wurde eine Vielzahl von primären monoaminergen Nervenfasern gefunden, die rings um verschiedene Hypothalamische Kerne und die portalen Kapillaren der Mediana eminentia verlaufen (Fuxe 1967).

Dies gab den Anstoß, die Rolle der Monoamine in der Steuerung der GH-Sekretion zu erforschen, besonders als bekannt war, daß eine Reihe potenter Stimuli für eine GH-Ausschüttung, wie Stress, körperliche Belastung, Hypoglycämie und andere, einen Anstieg des Katecholaminsatzes oder -spiegels in Blut und Gewebe bewirken (Müller 1973).

Dopamin ist bei Affen (Galle 1970) und Ratten (Collu 1972) nach intrahypothalamischer Applikation in der Lage, die Plasma-GH-Konzentration zu senken. Orale L-Dopa-Gabe, die Liquorgängige direkte Vorstufe des Dopamins, führt dagegen beim Affen und Menschen (Boyd 1970) zu einer GH-Ausschüttung, evtl. sogar bei Dauertherapie mit L-Dopa bei Parkinson-Patienten. Diese L-Dopa induzierte HGH-Freisetzung scheint dosisabhängig zu sein, wobei sowohl zu niedere, als auch zu hohe L-Dopa-Mengen keine GH-Sekretion erzielen.

Der Stimulationseffekt ist sowohl durch gleichzeitige Glucosegabe (Johansen 1973), als auch durch Phentolamingabe (Kansal 1972) hemmbar.

Systemische Gaben von Adrenalin (Roth 1963), Phenylephrin (Imura 1971), einem α -Stimulator, oder Isoproterenol (Imura 1971), einem β -Stimulator, zeigen beim Menschen keinen signifikanten Effekt auf die GH-Plasmakonzentration, während sich die Angaben über die Wirkung von intraventrikulär appliziertem Adrenalin und Noradrenalin bei Ratten widersprechen (Müller 1968 bzw. Collu 1972). Im Gegensatz dazu ist die Beeinflussbarkeit der GH-Sekretion durch α - und β -Blocker bei allen Spezies gesichert, wobei umstritten ist, ob sich der basale GH-Spiegel verändern läßt, oder nur durch eine, etwa durch Insulin induzierte, Hypoglycämie erhöhte GH-Konzentration durch α - oder β -Blocker moduliert werden kann. So bleibt Phentolamin (ein α -Blocker) ohne Wirkung auf die basale GH-Konzentration (Blackard 1968); die insulininduzierte GH-Sekretion wird durch Phentolamin dagegen um die Hälfte gesenkt (Imura 1971). β -Blockade, zum Beispiel mit Propranolol, erhöht in hohen Dosen die GH-Plasmakonzentration (Imura 1971); mit Insulin zusammen kommt es zu einer überschießenden GH-Sekretionssteigerung (Blackard 1968). Der Propranololeffekt ist durch Isoproterenol oder Glucosegabe zu verhindern (Imura 1971). Wie die

α -Blocker, bleiben auch die β -Blocker ohne Einfluß auf die nächtliche GH-Sekretion (Lucke 1971).

Serotoningabe führt bei Ratten zu einem Anstieg der GH-Plasmakonzentration (Collu 1972), die durch Melatonin (Smyth 1973) Cyproheptadin (Smyth 1973) oder Phenoxibenzamin (Collu 1971) aufgehoben werden kann. Diesen Befunden entsprechen der bei Affen gefundene GH-Anstieg nach 5-Hydroxytryptophan, der direkten Vorstufe des Serotonins (Jacoby 1972), und die bei zwei Patienten mit serotoninproduzierenden Hirntumoren gefundenen erhöhten GH-Plasmaspiegel, die sich nach Gabe von Methysergid (einem Serotoninantagonisten) normalisiert haben (Feldmann 1972).

Eine gesteigerte GH-Sekretion beim Menschen findet man nach Gabe von Östrogenen (Glick 1969), Apomorphin (Lal 1972), oder nach Halothaninhalation, die zu einer Erniedrigung des Katecholaminstoffwechsels im Gehirn führt (v. Werder 1970). Umgekehrt dämpfen Haloperidol (Kim 1971), das eine Entspeicherung an Noradrenalin im Gehirn bewirkt, Reserpin und Chlorpromazin (Müller 1967), beides Dopaminantagonisten, die insulininduzierte GH-Sekretion.

Die Frage nach dem tatsächlichen Transmitter, der unter physiologischen Bedingungen die GH-Sekretionssteuerung im Gehirn übermittelt, ist noch nicht geklärt. Tierexperimente lassen Noradrenalin als Transmitter vermuten, wobei α -adrenerge Neurone stimulierend, β -adrenerge Neurone hemmend auf die GH-Sekretion wirken, was unter anderem durch den beobachteten GH-Anstieg bei Affen nach der Gabe von DL-threo DOPS bestätigt wird, einer Noradrenalinvorstufe, die nicht zu Dopamin umgebaut werden kann (Brown 1974).

Dagegen spricht beim Menschen die dopamininduzierte GH-Sekretionssteigerung und der hohe Dopamingehalt der mediana eminencia (Müller 1973). Da aber bekannt ist, daß von hohen Mengen an exogen zugeführtem L-Dopa, neben einem Auffüllen der zentralen Katecholaminspeicher, ein Teil des L-Dopa, nach Decarboxylierung zu Dopamin, aus zentralen Serotoninspeichern endogenes Serotonin freisetzen kann (Butcher u.a. 1970), ist auch beim Menschen evtl. an Serotonin als Transmitter zu denken, was den von

Collu gefundenen Ergebnissen bei Ratten entsprechen würden, aus denen er eine excitatorische serotonerge sowie eine inhibitorische β -adrenerge GH-Kontrolle postuliert. (Collu 1972). Dabei ist aber nicht ausgeschlossen, daß die GH-Steuerung bei verschiedenen Spezies durch verschiedene Transmitter erfolgt, was eine Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen erschwert.

1.2.4 Stimulation der Wachstumshormonsekretion

Ohne in allen Fällen den genauen Reaktionsweg zu kennen, sind eine Reihe von Situationen bekannt geworden, auf die die Hypophyse mit einer gesteigerten GH-Sekretion antwortet. Der wohl bekannteste GH-Stimulus ist das Absinken der Blutglucosekonzentration, das, wenn es genügend schnell eintritt oder genügend tiefe Werte erreicht, von einer GH-Ausschüttung gefolgt wird, welche die Gluconeogenese fördert und den Glucoseverbrauch einschränkt und somit die Glucosekonzentration in Richtung auf den Ausgangswert verändert. Über den Mechanismus der Erregung des zentralen Glucoserezeptors wirken die folgenden Stimuli: Insulingabe (Roth 1963 a), anhaltendes Fasten (Cahill 1966) und körperliche Anstrengung (Roth 1963 b).

Eine Erhöhung des Aminosäureangebots führt ebenfalls zu einer GH-Freisetzung. Diese bewirkt eine Zunahme der Proteinutilisation und wirkt so einem weiteren Anstieg der Aminosäurekonzentration entgegen.

Dieser Mechanismus führt zum Beispiel nach einer Arginininfusion (Knopf 1965) und einer proteinreichen Mahlzeit (Knopf 1966) zu einem Anstieg der GH-Konzentration. Somit läßt sich ein Prinzip der Wachstumshormonsekretion erklären: Erhöhung des Amino-N-Bestandes oder eine Abnahme des Hauptenergiesubstrats Glucose veranlassen den Hypothalamus, die Hypophyse zur GH-Ausschüttung zu bringen. Die Wirkungen des Wachstumshormons, verminderter Glucose- und verstärkter Aminosäureverbrauch, führen zum neuen Einstellen des Ausgangswertes, wodurch eine weitere GH-Sekretion gestoppt wird (Baylis 1968).

Neben den bisher erwähnten GH-stimulierenden Situationen sind noch eine Vielzahl weiterer Stimuli gefunden worden. So ist der Tiefschlaf (Quabbe 1966) und Stress in verschiedenen Formen in der Lage, eine GH-Sekretion auszulösen: physischer Stress, wie z.B. körperliche Anstrengung (Roth 1963 b), akute Traumen (Schalch 1967), Operationen (Glick 1965), Elektroschocktherapie (Takahashi 1967), Schmerz oder Lärm (Meyer 1967), und psychischer Stress, wie zum Beispiel ein Besuch beim Zahnarzt (Baylis 1968), Warten auf die Folgen einer angeblichen Insulininjektion, die in Wirklichkeit aus Kochsalzlösung bestand (Greenwood 1966), nicht jedoch Prüfungsangst (Schalch 1967). Zu den auf Stresswirkungen beruhenden GH-Stimuli, wird auch die Gabe von Vasopressin gerechnet (Meyer 1966), weil nur unphysiologisch hohe Dosen an Vasopressin, die eine Reihe von Nebenwirkungen hervorrufen, in der Lage sind, die GH-Sekretion zu steigern.

Die Mehrzahl der beschriebenen Stress-Situationen ist, neben einer GH-Ausschüttung, auch von einer ACTH-Ausschüttung begleitet, doch ist zum Teil der Zeitpunkt der Hormonantwort von GH und ACTH verschieden. Bei einigen Situationen fehlt eine ACTH-Ausschüttung, so daß man annehmen muß, daß der Stress-Mechanismus für die GH-Sekretion nicht identisch ist mit dem Stress-Mechanismus für die ACTH-Freisetzung (Yalow 1969). Eine Reihe von GH-Stimuli sind zu klinischen Tests ausgearbeitet worden, die Aufschluß über die Funktion des Hypothalamus und der Hypophyse geben. Der am häufigsten benützte GH-Provokationstest ist der Insulintest; daneben gibt es den Arginintest, den L-Dopatest und den Vasopressintest.

1.3 Wachstumshormonfreisetzung bei depressiven Patienten

Die Erkenntnis, daß die Sekretion des Wachstumshormons letztendlich durch monoaminerge Neurone des Hypothalamus gesteuert wird, und die Vermutung, daß die endogene Depression mit Störungen im cerebralen Monoaminstoffwechsel einhergeht, waren Ansatzpunkte für gezielte Untersuchungen der Wachstumshormonsekretion bei endogen-depressiven Patienten. Eine, im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen, gestörte Sekretion von Wachstumshormon, könnte ein Indikator sein, für das Bestehen biologischer Ver-

änderungen bei diesen Patienten.

Wichtige Arbeiten auf diesem Gebiet stammen von Sachar. So haben von dreizehn endogen-depressiven Patienten, fünf Personen auf Insulingabe nicht mit einer angemessenen GH-Sekretion reagiert, obwohl die Blutglucosekonzentration um mehr als fünfzig Prozent zurückgegangen ist. Im Vergleich dazu haben alle dreizehn normalen Kontrollpersonen, deren Alter dem der Patienten entsprochen hat, eine normale GH-Ausschüttung gezeigt. Dabei ist es nicht gelungen, der Gruppe der Patienten mit ungenügender GH-Reaktion bestimmte klinische oder psychologische Charakteristika zuzuordnen (Sachar 1971).

1974 berichtete Sachar von neuen Untersuchungen, die eine signifikant geringere HGH-Antwort auf insulininduzierte Hypoglycämie bei "postmenopausal depressed women" gezeigt hätten.

Mueller und Mitarbeiter (1969) konnten zeigen, daß gegenüber normalen Kontrollen und neurotisch depressiven Patienten, endogen Depressive eine signifikant geringere Insulininduzierte GH-Sekretion haben, wobei manisch-depressive Patienten einen etwas höheren GH-Anstieg aufweisen als monopolar depressive.

Diese reduzierte GH-Antwort korreliert gut mit dem beobachteten verminderten Abfall der Blutglucose bei diesen Patienten. So erklärt Mueller die erniedrigte GH-Ausschüttung mit einer verminderten Insulinsensibilität endogendepressiver Patienten. Sowohl die GH-Freisetzung als auch der Abfall der Blutglucose nach Insulingabe erreichen nach vierwöchiger, erfolgreicher Behandlung der Depression mit Amitryptilin normale Werte.

Endo und Mitarbeiter (1973) berichten, daß bei elf endogen-depressiven Patienten (6 bipolar, 7 monopolar), die GH-Antwort auf intravenös appliziertes Insulin im akuten Stadium der Depression vermindert ist, verglichen mit einer Kontrolluntersuchung nach klinischer Besserung, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. In dieser Arbeit ist nicht der Versuch gemacht worden auf die Symptomatologie der Patienten einzugehen oder zwischen monopolaren und bipolaren Patienten zu unterscheiden.

1.4

Wachstumshormonsekretion und Schlaf

Seit der grundlegenden Arbeit von Quabbe (1967), ist die starke Tages-schwankung der GH-Plasmakonzentration bekannt. Die überwiegende Menge an Wachstumshormon wird nachts ausgeschüttet. Dabei zeigt der GH-Plasmaspiegel einen rhythmischen Verlauf von Anstiegen und anschließendem Absinken der GH-Konzentration auf Basalwerte. Diese nächtlichen GH-Gipfel zeigen eine hohe Korrelation mit dem Einsetzen von Phasen tiefen Schlafes, die im EEG durch hohe und langsame Wellen, synchron über den ganzen Cortex verlaufend, gekennzeichnet sind und als Schlafstadium 3 und 4 oder slow wave sleep (SWS) bezeichnet werden (Quabbe 1967).

Der erste GH-Anstieg einer Nacht ereignet sich in aller Regel innerhalb von 90 Minuten nach Beginn des Schlafs. Wird dieser verzögert, verschiebt sich auch das Auftreten des GH-Gipfels (Takahashi 1968).

Das zeitliche Zusammenfallen des ersten nächtlichen GH-Anstiegs mit dem Beginn der ersten SWS-Periode erfolgt in 90 Prozent der Fälle. Die weiteren GH-Anstiege treten ebenfalls bevorzugt während weiterer SWS-Perioden auf, doch ist ihre Korrelation geringer (Finkelstein 1972). Der erste GH-Gipfel einer Nacht ist in der Regel der höchste (v.d. Laan 1970). Wird der Schlaf für einige Zeit unterbrochen, tritt nach erneutem Einschlafen innerhalb der folgenden 90 Minuten ein weiterer GH-peak auf, der jedoch kleiner ist als der erste (Takahashi 1968).

Im Gegensatz zu anderen Situationen, die in einer GH-Sekretion resultieren, wie körperliche Belastung oder L-Dopa-Gabe, läßt sich der SWS-induzierte GH-Anstieg durch Glucosegabe nicht unterdrücken (v.d. Laan 1970). Die nächtliche GH-Sekretion wird nicht von Veränderungen der Plasmakonzentration von Glucose, Insulin, Cortisol oder freien Fettsäuren begleitet (Takahashi 1968). Einige Untersuchungen sprechen für eine Altersabhängigkeit des nächtlichen GH-Anstiegs. So soll in der Adoleszenz, Zahl und Höhe der Anstiege zunehmen und mit dem Alter wieder sinken (Finkelstein 1972). Selektiver SWS-Entzug führt zu stark erniedrigter GH-Freisetzung oder verhindert diese ganz (Sassin 1969). In den Fällen, in denen ein GH-Anstieg erfolgt ist, war sein Auftreten

immer später als 90 Minuten nach Schlafbeginn, in der Regel in der zweiten Nachthälfte (Sassin 1969).

Imipramingabe unterdrückt nahezu vollständig die nächtlichen GH-Gipfel. Außerdem verhindert Imipramin die REM-Phasen zugunsten von Schlafstadium 2; die SWS-Phasen bleiben ungestört. Chlorpromazin beeinflusst die GH-Sekretion nicht. Phenobarbital scheint die Zahl der GH-Gipfel zu erhöhen (Takahashi 1968).

Über Besonderheiten in der nächtlichen GH-Sekretion bei depressiven Patienten existieren in der Literatur keine Angaben.

Dagegen sind Abweichungen des Schlafverhaltens bei Depressionen die Regel. So ist die Gesamtschlafdauer vermindert, was durch häufiges nächtliches Erwachen und das morgendliche Wachsein erklärt wird. Die SWS-Gesamtschlafdauer ist erniedrigt, ebenso die REM-Schlafdauer beide zugunsten von Stadium 2. Besonders charakteristisch ist das Fehlen des Tiefschlafstadiums 4, das auch nach klinischer Besserung der Depression bestehen bleibt (Hawkins 1969, Snyder 1969).

1.5 Thermische Einflüsse auf die GH-Freisetzung

Der Einfluß hoher und niedriger Umgebungstemperaturen auf die GH-Plasmakonzentration ist in einer Reihe von Experimenten untersucht worden. So fand Okada 1972, daß der Aufenthalt von einer Stunde in einem Raum von 41° Celsius Lufttemperatur beim Menschen einen Anstieg der Körpertemperatur von 36.5 auf 37.7°C bewirkt und einen signifikanten Anstieg der GH-Konzentration hervorgerufen hat, mit einem Maximum nach 60 Minuten Hitzeeinwirkung. Weitere 60 Minuten nach Beendigung der Hitzeeinwirkung sei der GH-Spiegel wieder auf den Ausgangswert gesunken. Ein Anstieg der Cortisolkonzentration ist nicht beobachtet worden. Glucosegabe vor der Hitzeexposition hat den GH-Anstieg verhindert.

Ein Einfluß des veränderten Wasser- und Elektrolythaushalts auf die GH-Freisetzung ist bei diesem Experiment nicht auszuschließen (Okada 1972).

Bei Stieren hat der Aufenthalt in erhöhter Umgebungstemperatur zu einem abrupten Anstieg der GH-Konzentration geführt, mit einem Maximum wenige Minuten nach Beginn des Experiments und nicht zum Zeitpunkt des höchsten Körpertemperaturanstiegs, unmittelbar am Ende der Hitzeeinwirkung. Daraus kann auf einen Einfluß der peripheren Temperaturrezeptoren der Haut auf die GH-Ausschüttung geschlossen werden (Mitra 1972). Gabe von Pyrogenen stimuliert die GH-Sekretion ebenfalls (Frohmann 1967), doch ist diese nicht durch das Fieber begründet, sondern durch die Pyrogene selbst, da bekannt ist, daß der GH-Anstieg

- vor Beginn des Fiebers auftritt (Kimball 1968),
- durch Salicylate, die das Fieber wirksam bekämpfen, nicht beeinflusst wird (Baylis 1968),
- ausbleibt nach der Gabe von Etiochonanolen, die zwar einen hohen, aber langsamen Anstieg der Körpertemperatur bewirken (Kimball 1968).

Rasche Senkung der Körpertemperatur, wie sie bei Kleinkindern während herzhirurgischer Eingriffe vorgenommen worden ist, hat trotz Erreichen sehr niedriger Körpertemperaturen (um 28°C) keinen Einfluß auf die GH-Plasmakonzentration gezeigt. Der Wiederanstieg der Körpertemperatur nach der Operation hat dagegen einen Anstieg der GH-Konzentration bewirkt (Baum 1967).

1.6 Die Rolle der Monoamine am depressiven Geschehen, in der Steuerung des Schlafes und bei der Thermoregulation

1.6.1 Monoamine und Depression

Die bisher gewonnenen Informationen über die Beteiligung biochemischer Prozesse am depressiven Geschehen sind von Matussek (1972) zusammengefaßt und diskutiert worden. Danach wird unter den cerebralen Überträgerstoffen besonders den Monoaminen Serotonin und Noradrenalin Bedeutung beigemessen. Der Grund dafür sind die psychischen Wirkungen von Reserpin und α -Methyl-Dopa, die beide, wenn auch über verschiedene Mechanismen,

das Katecholaminangebot im Gehirn vermindern und depressionsähnliche Zustände auslösen. Andererseits besitzen eine Reihe von Substanzen, die das Enzym Monoaminoxidase blockieren, MAO-Hemmer genannt, antidepressive Wirkung, indem sie das Serotonin- und Noradrenalinangebot an das Gehirn erhöhen.

Das Hauptabbauprodukt des Serotonins, die 5-Hydroxy-Indol-Essig-Säure (5 HIES) ist im Zentralnervensystem depressiver Patienten signifikant erniedrigt, was einem funktionellen Serotoninmangel gleichkommt. Möglicherweise ist auch die Serotoninkonzentration erniedrigt. Allerdings ist dieser 5-HIES-Mangel unabhängig vom Grad der Depression und besteht nach klinischer Besserung weiter und bei Manien. Somit kann er für die depressive Symptomatik nicht verantwortlich sein.

Der Noradrenalinumsatz soll bei depressiven Patienten erniedrigt sein. So ist bei ihnen ein Abbauprodukt des Noradrenalins, Methoxy-hydroxy-phenyl-glycol (MHPG), im Liquor und im Urin, gegenüber normalen Kontrollpersonen und Manie-Patienten signifikant erniedrigt und steigt mit dem Grad der klinischen Besserung sowie nach Elektroschockbehandlung an.

Auf Grund dieser Befunde ist die Hypothese entstanden, die den Mangel an Noradrenalin am zentralen Rezeptor für das depressive Geschehen verantwortlich macht.

1.6.2 Schlaf und Monoamine

Die biochemischen Vorgänge beim Schlaf sind bisher nicht geklärt, doch sind an der Schlafsteuerung ebenfalls die beiden Monoamine Serotonin und Noradrenalin beteiligt. So ist im Schlaf der Gehalt an Serotonin im Gehirn höher als im Wachzustand; umgekehrt ist die Noradrenalininkonzentration im ZNS im Wachzustand größer als im Schlaf (Matussek 1964).

Serotonin scheint bei intracerebraler Applikation im Tierversuch eine direkte schlafauslösende Wirkung zu besitzen (Koella 1968). Für die Schlafphasen mit rapid eye movements (REM), den nächtlichen Traumphasen, soll

dagegen Noradrenalin verantwortlich sein, da bekannt ist, daß eine Reihe von Substanzen, die den Katecholaminstoffwechsel blockieren, die REM-Phasen verhindern (Matussek 1971).

1.6.3 Temperatur und Monoamine

Die neuralen Vorgänge im Zentralnervensystem, die eine GH-Ausschüttung als Antwort auf thermische Reize auslösen, sind unklar. Allerdings weiß man, daß hohe Umgebungstemperaturen den Noradrenalinturnover im Hypothalamus beschleunigen (Wit 1968).

Ausgehend von der Vorstellung, daß an der Entstehung der Depression eine Störung im hypothalamischen Monoaminstoffwechsel ursächlich beteiligt ist, soll die Freisetzung des Wachstumshormons bei depressiven Patienten untersucht werden, da die Wachstumshormonkonzentration vom Hypothalamus ebenfalls über monoaminerge Mechanismen gesteuert wird. Damit kann der Nachweis einer gestörten GH-Freisetzung als Indikator für eine allgemeine Monoaminstoffwechselstörung im Hypothalamus gewertet werden.

Dieser Nachweis ist bisher nur für die Insulin-induzierte GH-Stimulation erfolgt.

Nachdem die nächtlichen Tiefschlafphasen und der Anstieg der Körpertemperatur bei gesunden Kontrollpersonen eine GH-Freisetzung bewirken, soll anhand dieser beiden Versuchssituationen die GH-Sekretion bei endogen depressiven Patienten untersucht werden. Für die Auswahl dieser beiden Situationen spricht eine Reihe von Gründen:

- an beiden beteiligt sich der Organismus über monoaminerge neurale Steuerungs-Mechanismen;
- beide Stimuli sind, im Gegensatz zur tiefen insulininduzierten Hypoglycämie und der L-Dopa Gabe, GH-Reize, mit denen natürlicherweise der Organismus täglich konfrontiert wird;
- beide belasten die Patienten nur gering;
- beide sind leicht reproduzierbar.

Die Testgruppe in der Untersuchung besteht aus 15 depressiven Patienten, 13 weiblichen und 4 männlichen, im Alter von 23 bis 59 Jahren, bei denen eine klinische Aufnahme angezeigt erschien. Von den 15 Patienten litten 13 an endogener Depression, deren Verlauf in 8 Fällen monopolar und in 5 Fällen bipolar war; 2 Patienten litten an reaktiven Depressionen. Hirnorganische Erkrankungen sind bei allen Patienten durch neurologische, radiologische und elektroencephalographische Untersuchungen ausgeschlossen worden. Keiner der Probanden war stark übergewichtig, keiner zeigte Symptome einer körperlichen Erkrankung. Alle Patienten waren mindestens drei Wochen lang frei von Medikamenten, insbesondere von Antidepressiva und Neuroleptika.

Von den 15 Probanden haben 2 nur am Schlafversuch teilgenommen, 4 am Schlaf- und am Badeversuch und 9 am Badeversuch allein (siehe Tabelle 1).

Neben einer gründlichen psychiatrischen Anamnese und Exploration, wurden alle Patienten am Tag des Experiments, mit der "Hamilton Meßskala für Depression" (Hamilton 1960) und der "von Zerssen Selbstbefindlichkeitsskala" (v. Zerssen 1970) untersucht.

Bei den Schlafexperimenten habe ich mich darauf beschränkt, die Reproduzierbarkeit der, in diesem Schlaflabor ermittelten Ergebnisse, an Hand der in der Literatur angegebenen Werte zu überprüfen. Deshalb habe ich mich mit 4 Kontrollpersonen begnügt, 2 männlichen und 2 weiblichen, im Alter von 23, 29, 51 und 52 Jahren. Die Kontrollgruppe für das Badeexperiment besteht aus 10 Personen, 5 Männern und 5 Frauen, im Alter von 25 bis 59 Jahren, mit einem Mittelwert von 38.8 ± 11.6 Jahren.

Tabelle 1 Patientengut

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	Bade- versuch	Schlaf- versuch
1	B.J.	m	23	M.D.	+	-
2	B.P.	m	24	B.D.	+	-
3	W.E.	w	26	B.D.	+	+
4	G.H.	m	28	N.D.	+	-
5	H.K.	w	36	N.D.	+	-
6	M.D.	w	36	M.D.	+	+
7	K.M.	w	40	M.D.	+	-
8	W.E.	w	44	B.D.	+	-
9	J.E.	w	48	B.D.	+	-
10	S.P.	w	51	M.D.	+	+
11	L.M.	w	51	M.D.	+	+
12	D.M.	w	51	B.D.	+	-
13	F.F.	m	53	M.D.	-	-
14	W.M.	w	56	M.D.	+	-
15	Z.S.	w	59	M.D.	-	+

Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung des Patientenkollektivs für die Schlaf- und Badeversuche. Die Teilnahme am jeweiligen Versuch ist durch ein + in der zugehörigen Spalte gekennzeichnet.

M.D. = monopolare Depression

B.D. = bipolare Depression

N.D. = neurotische Depression

Alle 14 Normalpersonen waren gesund und nicht übergewichtig. Alle waren frei von Medikamenten seit mindestens 3 Wochen, mit Ausnahme von 2 weiblichen Kontrollpersonen, die orale Antikonzeptiva eingenommen hatten.

3.3 Versuchsaufbau

3.3.1 Schlafversuch

Die erste Nacht diente der Adaption der Versuchspersonen an die Labor-situation, wobei alle Prozeduren der Kontrollnacht simuliert worden sind. Für den darauffolgenden Abend wurden die Testpersonen um 21 Uhr bestellt, sollten aber ab 17 Uhr, mit Ausnahme von Wasser, keine Speisen oder Getränke zu sich genommen haben. Nach dem Auskleiden wurden 10 Elektroden mit Kollodium an folgenden Stellen festgeklebt: je eine Elektrode rechts occipital, rechts parietal, rechts einen Zentimeter unter dem äußeren rechten Augenwinkel, links einen Zentimeter über dem äußeren linken Augenwinkel, am linken Ohrfläppchen und 2 Elektroden symmetrisch drei Zentimeter von der Kinns Spitze entfernt, sowie eine EKG Brustwandableitung. Anschließend wurde über eine Unterarmvene ein intravenöser Katheter (mit einem Durchmesser von 14 Gauge der Marke Deseret) vorgeschoben und in der oberen Hohlvene postiert. (Die ursprünglich vorgesehene Verwendung einer Braunüle^R hat sich nicht bewährt, weil sie, um einen störungsfreien intravenösen Zugang zu ermöglichen, eine Ruhigstellung des Armes erforderlich macht, was die Kontrollpersonen während der Nacht stark behindert hat.) Daran wurde über eine Infusionsleitung, die zusammen mit den Elektrodenkabeln durch ein Loch in der Wand in den Kontrollraum geführt wurde, ein Mikroinfusionsgerät (Firma Braun Melsungen) angeschlossen. Über diesen intravenösen Zugang wurde kontinuierlich physiologische Kochsalzlösung, die pro Milliliter 5 Einheiten Heparin enthielt, mit einer Durchfließgeschwindigkeit von 5 ml pro Stunde infundiert, um den Zugang durchgängig zu halten.

Nach Ende der Vorbereitungen, in der Regel gegen 23 Uhr, wurde das Licht ausgelöscht, nachdem der Versuchsperson versichert worden war, daß während der ganzen Nacht im Kontrollraum eine Aufsichtsperson wachen würde und so, bei etwa auftretenden Komplikationen, stets erreichbar sei. Gleichzeitig wurde mit der EEG- und EKG-Schreibung begonnen und, über einen 3-Wegehahn vor dem Infusionsgerät, die ersten

5 ml Blut abgenommen, die anschließend durch 5 ml NaCl-Heparin-Lösung ersetzt wurden. Diese Blutentnahmen wurden kontinuierlich bis zum Versuchsende am Morgen alle 30 Minuten wiederholt, so daß in dieser Nacht etwa 65 bis 80 ml Blut abgezogen wurden. Waren die Testpersonen bis Mitternacht noch nicht eingeschlafen, bekamen sie zwischen 200 bis 400 mg Chloralhydrat (Chloraldurat^R). Das war bei drei Patienten notwendig.

Um den Einfluß von Chloralhydrat auf die nächtliche GH-Sekretion zu untersuchen, wurde vor Beginn der Patientenversuche bei 2 normalen Kontrollpersonen in einer dritten Kontrollnacht ebenfalls 300 mg Chloralhydrat verabreicht.

3.3.2 Badeversuch

Am Vortag des Experiments wurden alle Versuchspersonen über die Prozedur aufgeklärt und für den nächsten Morgen um acht Uhr, nüchtern bestellt. An diesem Tag bekamen die Versuchspersonen nach dem Anziehen der Badekleidung eine Braunüle^R, Durchmesser 0.5 mm, in eine Unterarmvene gelegt, die anschließend mit 2 ml NaCl-Heparinlösung durchgespült wurde. Danach mußten sie 45 Minuten auf einer Liege ruhen, bevor die erste Entnahme von 5 ml Blut durchgeführt und durch 5 ml obiger Lösung ersetzt wurde. Unmittelbar danach, mußten die Testpersonen 15 Minuten in einer Badewanne in 37°C warmem Wasser liegen. Nach einer weiteren Blutentnahme wurde die Wassertemperatur für weitere 15 Minuten auf 43°C erhöht. Nach der dritten Blutentnahme mußten sich die Testpersonen wieder auf die Liege legen und sollten noch 120 Minuten entspannen. In dieser Zeit wurde weiter alle 15 Minuten jeweils 5 ml Blut abgenommen; insgesamt 11 mal.

Unmittelbar vor jeder Blutentnahme wurde die Pulsfrequenz, die orale Körpertemperatur und der systolische und diastolische arterielle Blutdruck mit einer Oberarmmanschette nach Riva-Ricci bestimmt. Bei 2 normalen Kontrollpersonen wurde, an einem weiteren Tag der Versuchsaufbau dahingehend geändert, daß die Probanden 60 Minuten in normaler Kleidung auf einer Liege ruhten, nachdem vorher die Braunüle postiert worden war.

Nach der Blutentnahme wurden sie aufgefordert, Badekleidung anzuziehen und blieben für weitere 120 Minuten auf der Liege, ohne vorher zu baden. Auch bei diesem Experiment wurden alle 15 Minuten Blut entnommen und die übrigen Parameter bestimmt.

Am Anfang der Untersuchungsreihe wurde bei 2 Kontrollpersonen neben dem oben beschriebenen Experiment mit warmen Wasser ein Badeversuch in kaltem Wasser durchgeführt. Dabei wurde der Versuchsplan so geändert, daß an Stelle des 15 minütigen Bades in 43°C Wasser ein Bad in 12°C kaltem Wasser für die Dauer von einer Minute erfolgte.

Der Versuchsablauf des Bade- und Schlafversuches war für Patienten und normale Kontrollpersonen gleich, mit dem einen Unterschied, daß alle Patienten, da sie stationär in der Klinik aufgenommen waren, bei den Experimenten unter Grundumsatzbedingungen untersucht wurden.

Alle Kontrollpersonen kamen zu den Experimenten von zu Hause, zum Teil im eigenen Auto, zum Teil mit öffentlichen Verkehrsmitteln. Deshalb wurden, um den Einfluß dieser psychischen und physischen Belastung auf die Versuchsergebnisse abzuschätzen, 2 Kontrollpersonen am Morgen des Badeexperiments von zu Hause mit dem Auto abgeholt.

3.4 Bestimmung der Blutglucosekonzentration

Unmittelbar nach der Entnahme der Blutproben wurden 100 Mikroliter (μ l) Blut für die Bestimmung der Blutglucosekonzentration abgeteilt und mit Enteiweißungslösung URAC^R vermischt. Die quantitative Messung wurde mit der GOD-Perid-Methode (Werner 1963) durchgeführt. Alle Reagenzien für die Glucosebestimmung stammen von der Firma Boehringer Mannheim.

Das restliche Blut wurde 15 Minuten zentrifugiert, das überständige Plasma abgezogen und bis zur Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration, in der Regel für 1 bis 2 Wochen bei -20°C tiefgefroren.

3.5

Bestimmung der GH-Konzentration

Die Bestimmung der Plasma-GH-Konzentration erfolgte nach der 1960 von Yalow und Berson, damals für die Bestimmung von Insulin entwickelten, Radioimmunmethode. Sie eignet sich zur quantitativen Analyse geringster Mengen von Peptidhormonen. Ihr Prinzip beruht auf der Tatsache, daß ein Antikörper gegen humanes Wachstumshormon in gleicher Weise mit dem normalen Molekül, wie auch mit einem radioaktiv markierten humanen Wachstumshormon reagiert; das heißt, beide Moleküle gleiche antigene Eigenschaften besitzen.

Wird einer Lösung mit humanem Wachstumshormon eine bestimmte Menge radioaktiv markierten Wachstumshormons zugesetzt und dieses Gemisch im Überschuß mit Antikörpern inkubiert, bestimmt die Menge an nativem Wachstumshormon die Aktivität der Antigen-Antikörperkomplexe. War die Konzentration der Ausgangslösung gering, ist die Aktivität der Komplexe sehr hoch, da überwiegend radioaktives GH gebunden worden ist. Umgekehrt wird die Aktivität der Antigen-Antikörperkomplexe gering sein, wenn die GH-Konzentration der Ausgangslösung hoch war, da überwiegend nicht-markiertes Wachstumshormon eingebaut worden ist.

Zur Bestimmung der Ausgangskonzentration bedient man sich einer Eichkurve. Dabei wird eine Standardlösung mit bekannter GH-Konzentration mehrmals auf verschiedene Konzentrationen verdünnt. Gleiche Menge dieser Lösungen werden mit einer genormten Menge einer radioaktiv markierten GH-Lösung versetzt und mit einer ebenfalls genormten Menge von Antikörpern inkubiert. Nach Bildung der Antigen-Antikörperkomplexe läßt sich an einem Zählgerät die Aktivität der gesamten Lösung bestimmen, die für alle GH-Ausgangskonzentrationen gleich sein muß, da sie nur von der zugegebenen Menge an markiertem GH abhängig ist. Nach Abtrennen der Antigen-Antikörperkomplexe vom Rest der Lösung wird die Aktivität des gebundenen Wachstumshormons gemessen. Mit diesen Werten läßt sich eine Standardkurve aufstellen, indem jeweils einer bekannten Ausgangskonzentration an Wachstumshormon auf der Abszisse, ein bestimmter Quotient:

gesamte Aktivität
gebundene Aktivität auf der Ordinate zugeordnet wird.

Ist die Standardkurve aufgestellt, läßt sich daraus über den errechneten Quotienten für die jeweiligen Proben die gesuchte GH-Konzentration ablesen. Für die Durchführung dieser Bestimmungsmethode müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein:

- ein spezifischer Antikörper gegen humanes GH,
- ein spezifisches, hochgradig gereinigtes Antigen mit bekannter Konzentration,
- ein radioaktiv markiertes gereinigtes Antigen von hoher spezifischer Aktivität bei langer Halbwertszeit,
- eine geeignete Methode zur Trennung des Antigen-Antikörperkomplexes vom freien Antigen,
- ein empfindliches Zählgerät.

Die Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration in dieser Untersuchung, wurde mit dem HGH-125 Imusay^R "Immunoassy kit" der Firma Abbott durchgeführt. Dabei wird zur Trennung des gebundenen vom freien Antigen die Festkörpermethode angewendet, die 1967 von Catt und Tregaer beschrieben worden ist. Bei diesem Verfahren werden Reaktionsgefäße aus einem besonderem Kunststoffmaterial verwendet, die mit einer einfachen Schicht von Antikörpern ausgekleidet sind. Die Trennung der gebundenen von der freien Aktivität erfolgt durch ein zweimaliges Ausspülen der Testgefäße mit destilliertem Wasser. Das markierte Antigen besteht aus HGH, das mit Jod 125 ($^{125}_{53}\text{J}$) versetzt ist und beim Zerfall γ -Strahlung freisetzt.

Die Menge des zugefügten markierten Wachstumshormons und der Antikörper ist so gewählt, daß Seren mit einer GH-Konzentration zwischen 1 und 40 ng/ml mit einer Genauigkeit von $\pm 6\%$ gemessen werden können. Die HGH-Standardlösung ist bei 8 ng/ml eingestellt. Die Inkubationszeit des Antigen-Antikörpergemisches beträgt drei Tage, bei einer Temperatur von 37°C. Alle Reagenzien, die bei der GH-Bestimmung verwendet worden sind, stammen von der Firma Abbott.

Alle unbekannten Seren wurden mindestens doppelt bestimmt. Die Aktivitäten wurden in dem Gamma Sample Counter GTL 300-500 der Firma Wallac gemessen, wobei bei jedes Teströhrchen von zwei getrennten Zählkammern je zweimal 120 Sekunden lang, gezählt wurde.

3.6 Statistische Auswertung

Für die statistischen Berechnungen wurde der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Die Signifikanzen wurden mit dem Student-T-Test für ungepaarte Werte ermittelt, wobei als Signifikanzniveau p gewählt wurde, unter der Annahme einer zweiseitigen Abweichung vom Mittelwert.

3.7 Schlafelektroencephalogramm

Das Schlafelektroencephalogramm wurde auf einem 16-Kanalschreiber der Firma Schwarzer Typ EPS 16 aufgezeichnet. Die einzelnen Elektroden wurden folgendermaßen geschaltet:

1. Kanal: re.parietal - re.occipital
2. Kanal: re.parietal - li.Ohrläppchen
3. Kanal: re.occipital - li.Ohrläppchen
4. Kanal: re.Lidrand - li.Ohrläppchen
5. Kanal: li.Lidrand - li.Ohrläppchen
6. Kanal: re.Lidrand - li.Lidrand
7. Kanal: re.Kinnwinkel - li.Kinnwinkel
8. Kanal: Brustwand - li.Ohrläppchen

Dabei dienten die ersten drei Kanäle der Messung der Hirnstromaktivität, die Kanäle vier bis sechs der Aufzeichnung der Augenbewegungen, Kanal sieben der Messung des Muskeltonus und Kanal acht der Aufzeichnung der Herzfrequenz.

Der Papiervorschub betrug 10 mm pro Sekunde, die Amplitude war geeicht auf 10 mV entsprechend 50 Mikrovolt (μV). Wellen mit höherer Frequenz als 20 pro Sekunde wurden herausgefiltert.

Die Auswertung des Schlaf-EEGs, sowie die oben beschriebene Aufnahmtechnik, entsprechen den Empfehlungen von Rechtschaffen und Kales (1968).

Schlaf werden folgende Stadien unterschieden:

- 1. w (für wakefulness): es entspricht dem entspannten Wachzustand. EEG zeigt α -Aktivität und/oder Aktivität mit unregelmäßiger Fre-

quenz und geringer Spannung. Unter α -Aktivität versteht man regelmäßige, sinusförmige Wellen mit einer Frequenz von 8-12/sec und einer Amplitude von 50 μ V.

Stadium 1, entsprechend dem "flachen" Schlaf. Das EEG zeigt Aktivität mit unregelmäßiger Frequenz und niederer Spannung, ohne schnelle Augenbewegungen (REMs).

Stadium 2: im EEG treten zusätzlich zum Aktivitätsmuster von Stadium 1 "Schlafspindeln" und "K-Komplexe" auf. Unter ersteren versteht man eine rasche Folge von mindestens 6-7 Wellen mit an- und abschwellender Amplitude und einer Frequenz von 12-14/sec. Als K-Komplex wird eine plötzliche negative Aktivitätsschwankung bezeichnet, die unmittelbar gefolgt ist von einer positiven Welle, wobei die Totalzeit des K-Komplexes länger als 0.5 Sekunden dauern muß.

Stadium 3 und Stadium 4 entsprechen dem "tiefen Schlaf" und sind im EEG durch das Auftreten von langsamen Wellen mit großer Amplitude gekennzeichnet. Deshalb werden beide Stadien gemeinsam als "slow wave sleep" (SWS) bezeichnet. Die Frequenz ist < 2 /sec, die Spannung $> 75 \mu$ V. Diese SWS-Aktivität erscheint im Stadium 3 über 20-50 % der Zeit; tritt sie in über 50% der Zeit auf, so spricht man von Stadium 4.

Stadium REM, allgemein als Traumstadium angesehen, zeigt EEG-Aktivität, die der von Stadium 1 entspricht. Zusätzlich treten, im Gegensatz zu den übrigen Schlafstadien, rasche Augenbewegungen auf, im EEG deutlich zu sehen über den Ableitungen in Augennähe, mit einer Frequenz von 8-15/min. Daneben zeigt das Elektromyogramm ein Minimum an tonischer Muskelaktivität, unterbrochen von einzelnen phasischen Entladungen.

Alle EEGs wurden nach den gleichen Kriterien ausgewertet. Daraus wurde die Gesamtschlafdauer, die Schlaflatenz, die Häufigkeit von nächtlichem Erwachen und die prozentuale Verteilung von REM-Schlaf und SWS-Perioden errechnet.

In den Abbildungen ist bei den Schlafkurven jeweils die zeitliche Folge und Dauer der Stadien dargestellt und parallel, die zum jeweiligen Zeitpunkt gemessenen Laborwerte.

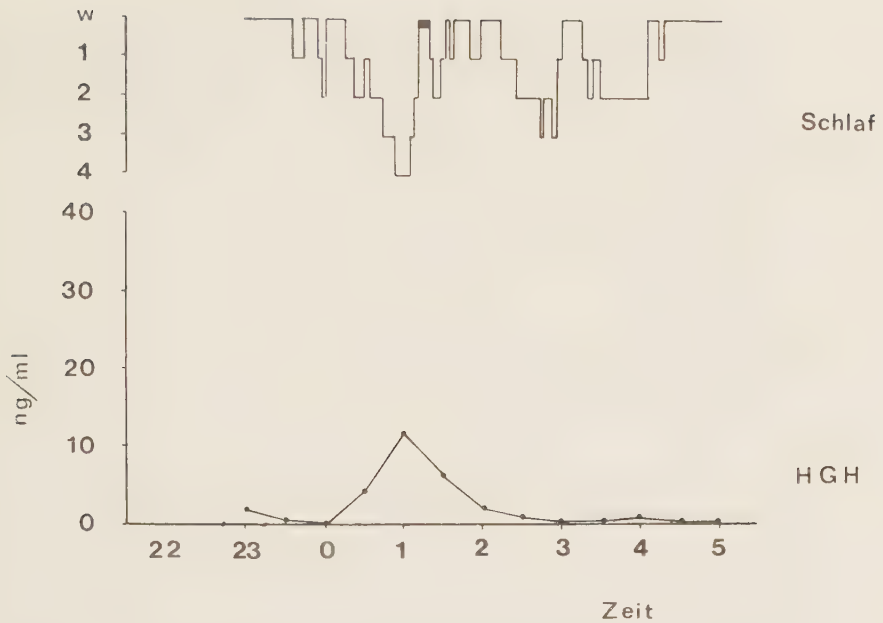


Abb. 1 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einer 51 jährigen gesunden männlichen Versuchsperson (M.N.). Die obere Kurve stellt die Schlaftiefe dar; w steht für Wachzustand; 1,2,3,4 für die einzelnen Schlafstadien; der dicke Balken in Zeile w bezeichnet Stadium REM.

4 ERGEBNISSE

4.1 Untersuchung der Wachstumshormonfreisetzung während des Schlafs

4.4.1 Gesunde Kontrollpersonen

von 4 normalen Kontrollpersonen zeigen im EEG einen normalen Schlafverlauf. Innerhalb von 60 Minuten nach Schlafbeginn erreichen sie Tiefststadium 3 und 4. Die prozentuale Dauer des REM- und SWS-Schlafs

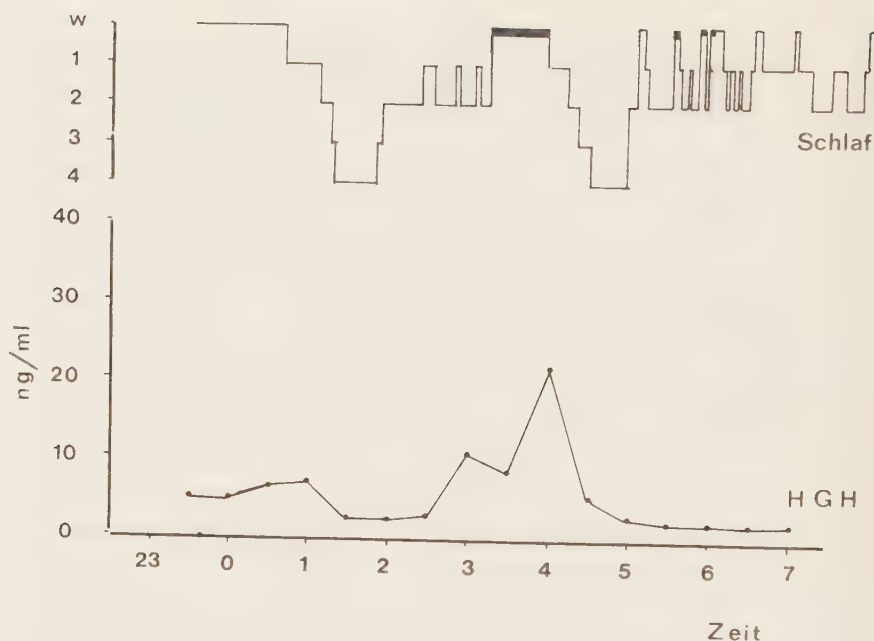


Abb. 2 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einer 26-jährigen depressiven Patientin (W.E.)

sowie die anderen bestimmten Schlafdaten liegen im Bereich der Norm. Bei diesen 3 Personen erreicht die GH-Konzentration innerhalb der ersten 90 Minuten nach Schlafbeginn deutliche GH-Gipfel zwischen 18.0 und 8.5 ng/ml, wobei die Ausgangswerte zu Beginn der Experimente jeweils <1 ng/ml gewesen sind. (Abb. 1)

Diese GH-Gipfel fallen zeitlich mit der ersten SWS-Periode zusammen oder folgen unmittelbar darauf. Eine dieser Kontrollpersonen zeigt in der zweiten Nachthälfte einen 2. GH-Anstieg, der jedoch niedriger ist als der vorangegangene und ebenfalls mit einer SWS-Periode zusammenfällt.

Die 4. Kontrollperson, die angegeben hatte, öfters an Schlafstörungen zu leiden, ist mehrmals während der Nacht erwacht und hat, trotz Einnahme von Chloralhydrat nur einmal, für 5 Minuten, Tiefschlafstadium 3 erreicht. Der GH-Spiegel zeigt einen Anstieg in der 2.Hälfte der Nacht auf 32 ng/ml, der zeitlich mit einer REM-Schlafperiode zusammenfällt.

Bei keiner der Kontrollen ist während der Nacht eine Glucoseschwankung aufgetreten, die einen GH-Anstieg begründen könnte.

Der GH-Verlauf der 3 Probanden ohne Schlafstörungen stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen bei normalen Erwachsenen überein (Quabbe 1967, Takahishi 1968, Finkelstein 1972). Daraus wurde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus diesem Schlaflabor abgeleitet und auf weitere Kontrolluntersuchungen verzichtet.

Da bei depressiven Patienten Schlafstörungen zu erwarten waren, andererseits aber die GH-Untersuchungen am schlafenden Patienten durchgeführt werden mußten, haben zwei Kontrollpersonen ein zusätzliches Schlafexperiment nach Verabreichung von 300 mg Chloralhydrat durchgeführt. Chloralhydrat hat dabei die Schlafphasen nicht beeinflusst, doch sind jeweils etwas höhere nächtliche GH-Gipfel aufgetreten, als in der vorausgehenden Nacht, woraus ersichtlich ist, daß Chloralhydrat die nächtliche SH-Sekretion sicher nicht unterdrückt.

4.1.2 Depressive Patienten

Der Schlafrhythmus und der Verlauf der GH-Konzentration sind bei den 6 untersuchten depressiven Patienten recht uneinheitlich. Deshalb sollen die einzelnen Patienten sowie deren Schlaf-EEG und Verlauf der GH-Konzentration in der Versuchsnacht gesondert dargestellt werden, um die Beziehungen zwischen Wachstumshormonausschüttung und Schlaf bei depressiven Patienten genauer zu analysieren.

W.E. weiblich, 26 Jahre alt (Abb. 2)

Diagnose: gehemmt-depressives Syndrom;
bipolare Depression;

Schlaf: relativ ungestörter Schlafverlauf, Gesamtschlaf-
dauer 450 min, 18% SWS und 13% REM;

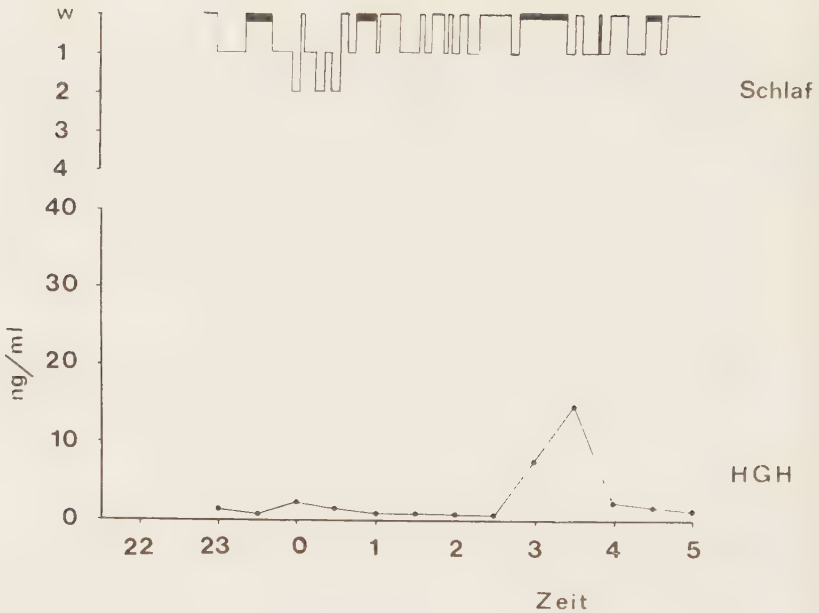


Abb. 3 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einer 36 jährigen depressiven Patientin (M.D.)

Schlaflatenz 12 min, Wachzeit 20 min, bei 4-maligem Er-
wachen;

zweimaliges Erreichen von Stadium 3 und 4;

HGH: Minimum 2.2 ng/ml; Maximum 21.8 ng/ml, 240 min nach
Schlafbeginn.

Zeitgleich zur ersten Tiefschlafperiode erfolgt ein geringer GH-Anstieg (<2ng/ml); in der zweiten Hälfte der Nacht tritt ein markanter HGH-Gipfel auf, der mit dem Beginn der zweiten Tiefschlafphase (Stadium 3 und 4) einhergeht.

(6) MD. weiblich, 36 Jahre (Abb. 3)

Diagnose: Ängstlich gehemmtes Syndrom;
endogene monopolare Depression;

Schlaf: stark gestörter Schlafverlauf, mit 10-maligem Erwachen;

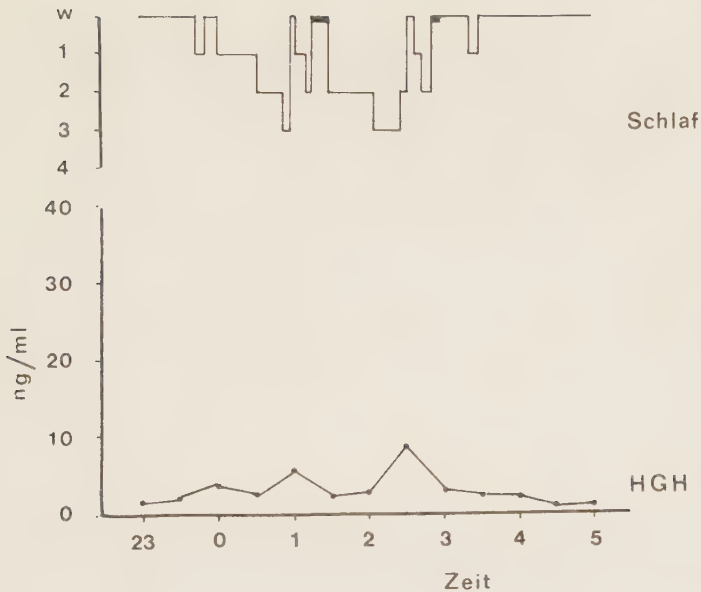


Abb. 4 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einer 51 jährigen depressiven Patientin (S.P.)

Gesamtschlafdauer 330 min, Schlaflatenz 6 min, Wachzeit 112 min; 22.7% REM; zu keinem Zeitpunkt werden Tiefschlafstadium 3 oder 4 erreicht;

HGH: Minimum 1 ng/ml; Maximum 17.0 ng/ml, 270 min nach Schlafbeginn;

Bei stark gestörtem Schlafverlauf tritt gegen Ende der Nacht ohne Erreichen von Stadium 3 oder 4 ein deutlicher HGH-Anstieg auf

(10) S.P. weiblich, 51 Jahre alt (Abb 4)

Diagnose: ängstlich depressives Syndrom;
 monopolare Depression mit chronischem Verlauf;

Medikamente: 200 mg Chloralhydrat;

Schlaf: mäßig gestörter Schlafverlauf, bei einer Gesamtschlafdauer

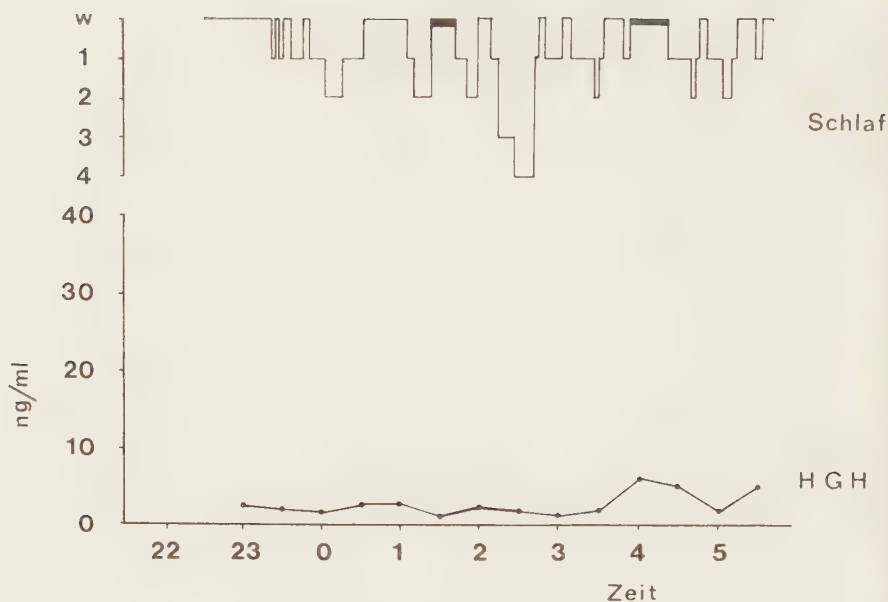


Abb. 5 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einer 51 jährigen depressiven Patientin (L.M.)

von 225 min, Schlaflatenz 31 min, Wachzeit 54 min,
bei 2-maligem Erwachen, 12.7 % SWS und 6.7 % REM; Sta-
dium 4 wird nie erreicht;

HGH: Minimum <1ng/ml; Maximum 8.4 ng/ml, 150 min nach Schlaf-
beginn;

Bei mäßig gestörtem Schlafverlauf wird die erste SWS-Periode nicht von
einem ausreichenden GH-Anstieg begleitet; erst mit dem zweiten Auf-
treten von Stadium 3, 150 min nach Schlafbeginn, erfolgt ein deutli-
cher GH-Anstieg.

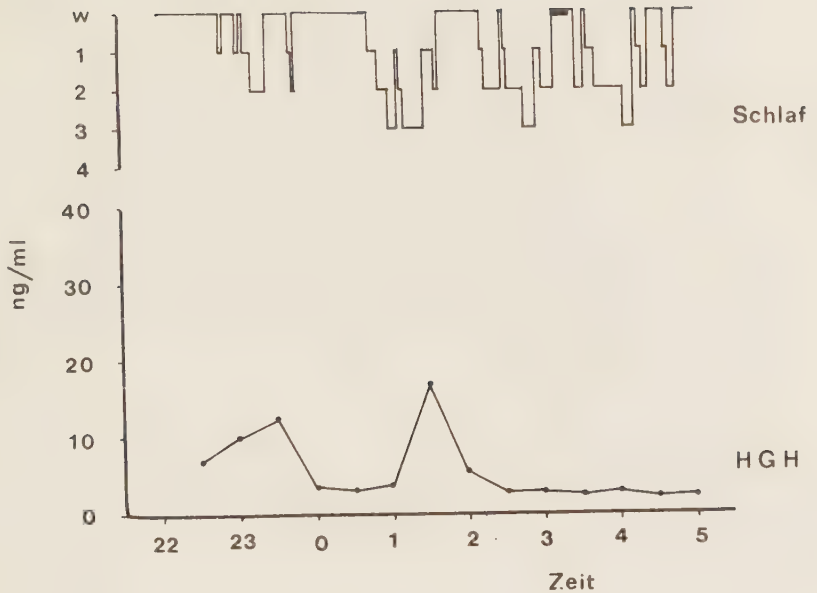


Abb. 6 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einem 53 jährigen depressiven Patienten (F.F.)

(11) L.M. weiblich, 51 Jahre alt (Abb. 5)

Diagnose: ängstlich gehemmtes Syndrom;
Involutiondepression

Schlaf: mäßig gestörtes Schlaf-EEG, 8-maliges Erwachen; Gesamtschlafdauer 360 min, Schlaflatenz 52 min Wachzeit 81 min, 14.5 % REM und 8.7 % SWS;

HGH: Minimum 1.2 ng/ml; Maximum 6.2 ng/ml, 240 min nach Schlafbeginn;

In der ersten Hälfte der Nacht tritt weder eine SWS-Phase noch ein GH-Anstieg auf. Das erste Erreichen von Stadium 3 und 4 ist nicht von einem GH-Gipfel begleitet. Dieser erscheint erst nach 240 min, zeitgleich mit einer REM-Phase.

(13) F.F. männlich, 53 Jahre alt (Abb. 6)

Diagnose: ängstlich gehemmtes Syndrom;
endogene monopolare Depression;

Medikamente: 150 mg Chloralhydrat;

Schlaf: mäßig gestörter Schlafverlauf, mit 10-maligem Er-
wachen; Gesamtschlafdauer 360 min, Schlaflatenz 25 min,
Wachzeit 120 min, 11.4 % SWS und 4.3 % REM;
Stadium 4 wird nicht erreicht;

Mit dem ersten Erreichen von Stadium 3 tritt ein prompter GH-Anstieg auf; die weiteren SWS-Perioden sind nicht von GH-Gipfeln begleitet; der erste GH-Anstieg tritt unmittelbar nach dem Einschlafen auf, lange vor der ersten SWS-Periode.

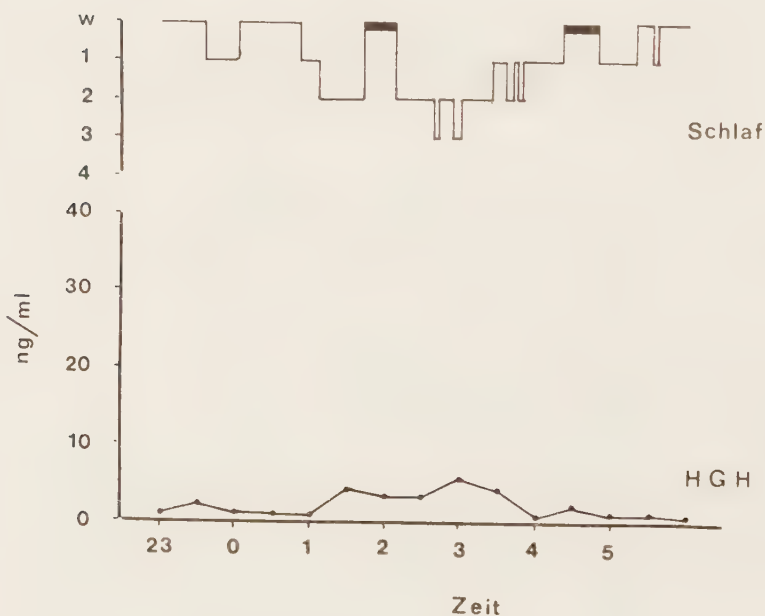


Abb. 7 Schlafverlauf und GH-Konzentration bei einer 59 jährigen depressiven Patientin (Z.S)

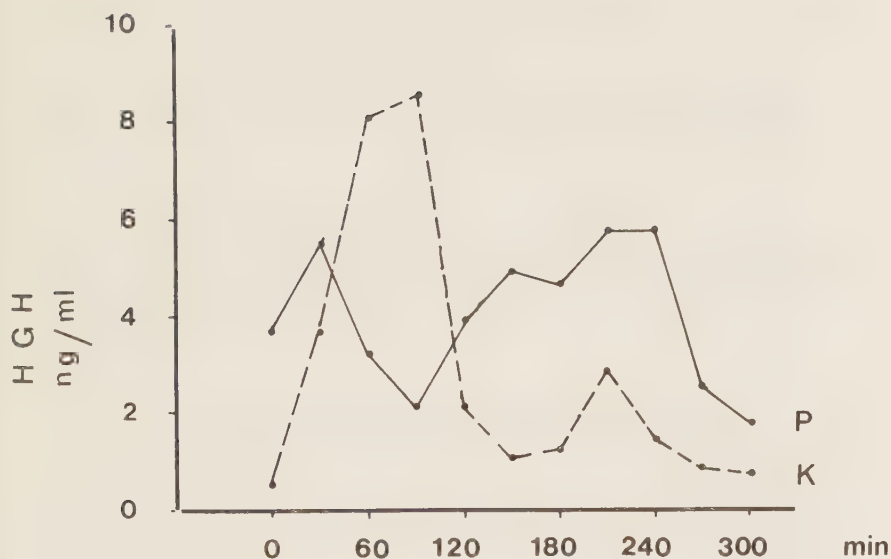


Abb. 8 Verlauf der Mittelwerte der nächtlichen GH-Konzentration der Kontrollgruppe (gestrichelte Linie) und der Patientengruppe (durchgehende Linie). Der Zeitpunkt 0 entspricht dem jeweiligen individuellen Schlafbeginn.

(15) Z.S. weiblich, 59 Jahre alt (Abb. 7)

Diagnose: monopolare, endogene Depression;

Medikamente: 150 mg Chloralhydrat;

Schlaf: stark veränderter Schlafverlauf; Gesamtschlafdauer 420 min, Schlaflatenz 30 min, Wachzeit 125 min bei 3-maligem Er-
wachen, 17.3 % REM und 3.5 % SWS; Stadium 4 wird nicht
erreicht;

HGH: Minimum 1.2 ng/ml; Maximum 6.0 ng/ml, 125 min nach Schlaf-
beginn;

Die maximale GH-Konzentration 125 min nach Schlafbeginn, fällt zeitlich mit der einzigen kurzen SWS-Periode zusammen.

Bei keinem der 6 Patienten kann eine Veränderung des Blutglucose-spiegels beobachtet werden, der die GH-Freisetzung beeinflussen könnte.

Alle 6 Patienten zeigen in verschiedenem Ausmaß im EEG Abweichungen von der Norm, wie häufige Schlafunterbrechungen, zu geringe Gesamtschlafdauer, zu geringe Dauer von REM-Schlaf und SWS-Perioden, wobei 4 von 6 Patienten Stadium 4 nie erreichen, und häufige und ungewöhnliche Wechsel der Schlafstadien, wie sie für depressive Patienten typisch sind.

Der Mittelwert für die Gesamtschlafdauer der 6 depressiven Patienten beträgt 357 ± 78.5 min, die Schlaflatenz 26.0 ± 16.2 min, die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens 6.2 ± 3.6 , die Wachzeit 85 ± 42 min, SWS fehlt bei einer Patientin ganz, bei zwei anderen ist er deutlich vermindert, im Mittel beträgt er 9.0 ± 6.5 %, und der REM-Schlaf ist in 5 von 6 Fällen vermindert bei einem Mittelwert von 12.8 ± 6.7 %. Das Auftreten des ersten markanten HGH-Gipfels erfolgt im Mittel 190 ± 66 min nach Schlafbeginn.

Von den 6 Patienten leiden 5 an einer für die Depression typischen Insomnia, einer (3) an Hypersomnia. Keiner der Patienten zeigt einen GH-Anstieg innerhalb von 120 min nach Schlafbeginn.

5 von 6 Patienten erreichen in der ersten Nachthälfte keinen GH-Anstieg, obwohl zwei Patienten (3 und 10) dabei SWS-Stadien zeigen. Diese beiden Patienten erreichen zeitgleich mit einer weiteren SWS-Periode einen GH-Gipfel. Von den anderen 3 Patienten erreichen 2 keinen deutlichen GH-Anstieg (11 und 15), obwohl beide SWS-Stadien, wenn auch nur kurzzeitig, aufweisen.

Patientin Nr. 6, die in der ganzen Nacht nie Stadium 3 oder 4 erreicht, zeigt in der zweiten Nachthälfte einen GH-Gipfel, der zeitlich mit einer REM-Phase zusammenfällt.

Die Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Mittelwerte der HGH-Konzentrationen der 3 gesunden Kontrollpersonen mit normalem Schlafverlauf und der 6 depressiven Patienten. Dabei stellt der Zeitpunkt 0 den individuellen Schlafbeginn dar. Einem niedrigen Ausgangswert bei der Kontrollgruppe folgt innerhalb von 90 min ein steiler Anstieg der GH-Konzentration mit einem Maximum von 8.5 ng/ml nach 90 min. In der zweiten Hälfte der Nacht erscheint ein zweiter deutlich geringerer GH-Anstieg. Die 6 depressiven Patienten erreichen die Maximale GH-Konzentration von 5.8 ng/ml im letzten Drittel der Nacht. Der hohe GH Ausgangswert ist nicht durch SWS-Aktivität begründet.

4.2 Untersuchung der Wachstumshormonfreisetzung bei Temperaturstimulation

4.2.1 gesunde Kontrollpersonen

Die 10 normalen Kontrollpersonen, 5 Männer und 5 Frauen, im Alter von 38.8 ± 11.6 Jahren zeigen während des Badeexperiments in 43°C warmen Wasser einen Anstieg der Körpertemperatur von $36.5 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ auf $39.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Die GH-Konzentration steigt dabei von 6.2 ± 6.0 ng/ml auf 15.4 ± 12.7 ng/ml zum Zeitpunkt 30 min. (Abb. 9)

Die übrigen gemessenen Parameter erreichen zum gleichen Zeitpunkt ihre Extremwerte:

So steigt der systolische Blutdruck von 107 ± 12 mmHg auf 120 ± 19 mmHg. Der diastolische Blutdruck sinkt von 77 ± 16 mmHg auf 65 ± 10 mmHg, während die Herzfrequenz von 66 ± 6 /min auf 114 ± 17 /min stark ansteigt. Der Blutglucosespiegel fällt zum gleichen Zeitpunkt von 82 ± 17 mg% auf 78 ± 16 mg% und erreicht nach 75 Minuten seinen Gipfel mit 85 mg%.

Alle Parameter erreichen am Ende des Versuchs wieder ihren Ausgangswert, mit Ausnahme der GH-Konzentration, die zum Zeitpunkt 150 min ihr Minimum erreicht mit 2.1 ± 0.9 ng/ml.

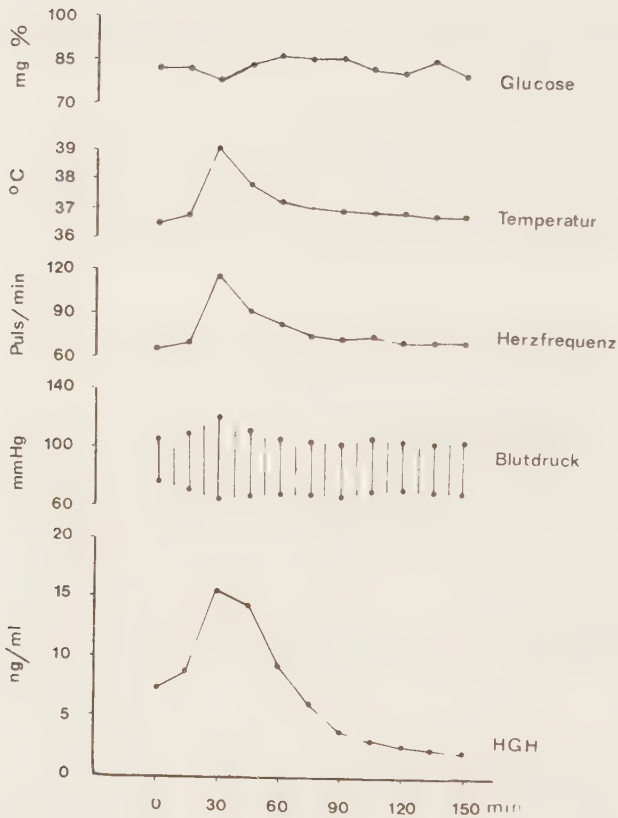


Abb. 9

Verlauf der Mittelwerte der GH-Konzentration, syst. und diast. arteriellen Blutdrucks, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Glucosekonzentration während des Badeversuchs bei gesunden Kontrollpersonen (N=10)

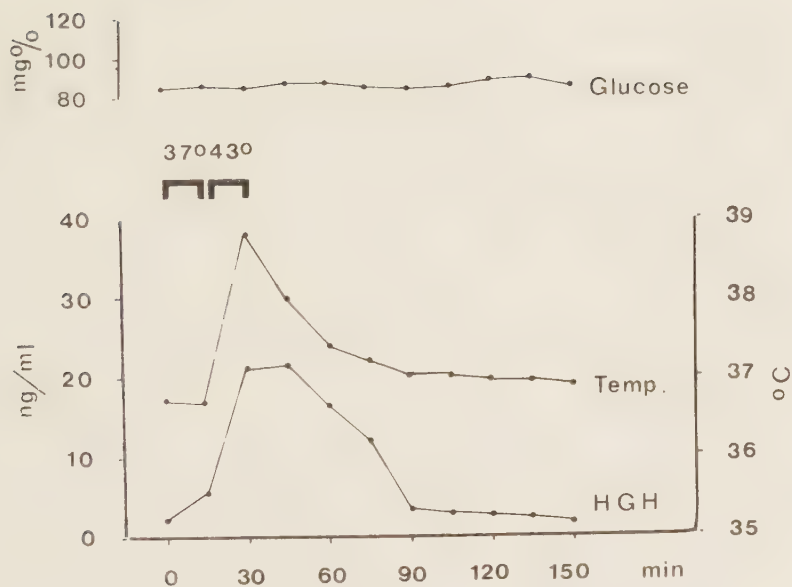


Abb. 10 Verlauf der GH-Konzentration, Glucosekonzentration und Körpertemperatur während eines Badeversuchs bei einer 23 jährigen gesunden weibl. Versuchsperson (G.C.) Die Klammern über der Temperaturkurve geben Dauer des Aufenthaltes im Wasser und der Wassertemperatur an.

7 der 10 Kontrollen zeigen einen GH-Anstieg > 5 ng/ml gegenüber dem Ausgangswert und eine absolute GH-Konzentration > 10 ng/ml. (z.B. Abb. 10)

An Hand dieser beiden Kriterien wird im folgenden unterschieden zwischen Versuchspersonen, die auf einen Anstieg der Körpertemperatur mit einer deutlichen Wachstumshormonausschüttung reagieren (Gruppe R genannt), und solchen, die diese GH-Reaktion nicht in diesem Ausmaß zeigen (Gruppe N).

3 Kontrollen, 2 Männern und einer Frau, alle älter als 50 Jahre werden diese Grenzwerte nicht erreicht.

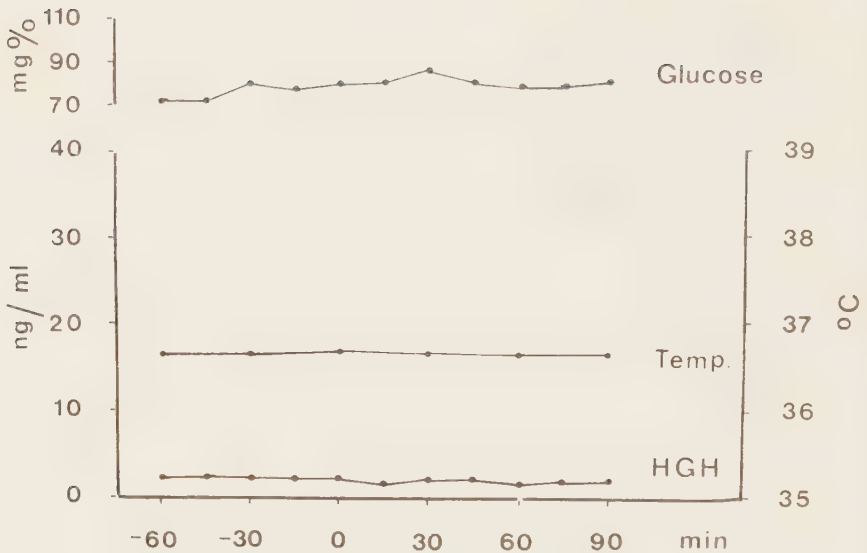


Abb. 11 Verlauf der GH-Konzentration, Körpertemperatur und Glucosekonzentration während eines Vergleichsexperiments bei einer 23 jährigen gesunden weiblichen Versuchsperson (G.C.)

In einem Kontrollversuch, wobei mit Ausnahme des Aufenthalts in 37 - und 43°C warmen Wasser, die Versuchsbedingungen gleich sind, zeigen 2 normale Kontrollpersonen aus der R-Gruppe eine gleichbleibende GH-Konzentration < 1.5 ng/ml und konstante Werte der übrigen Parametern. (Abb. 11). Somit darf der Anstieg der Körpertemperatur als alleiniger Auslöser der während der Badeversuche beobachteten GH-Ausschüttung angesehen werden.

Bei einem, ebenfalls mit 2 Kontrollen aus der R-Gruppe durchgeführten, Badeversuch in 12°C warmen Wasser erfolgt in beiden Fällen kein Anstieg der GH-Konzentration, während die Körpertemperatur um 0.2°C sinkt. Dieses Experiment wird von beiden Versuchspersonen als wesentlich unangenehmer empfunden als jenes in 43°C warmen Wasser.

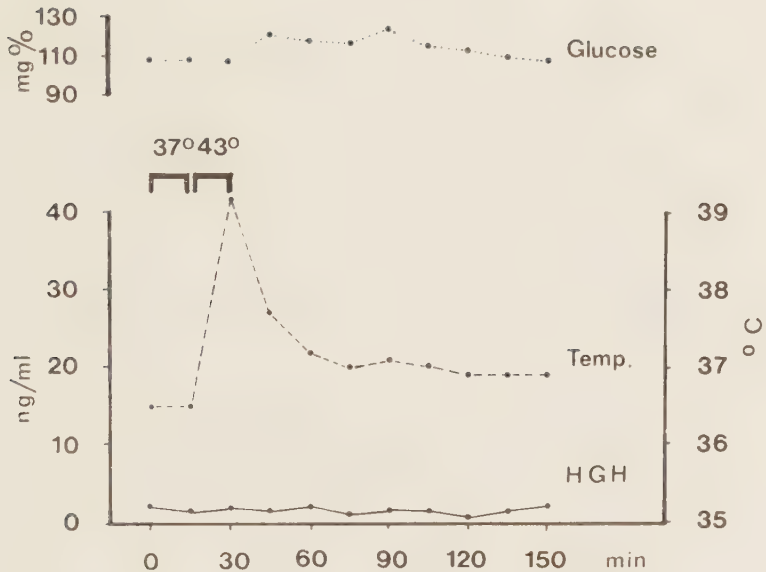


Abb. 12 Verlauf der GH-Konzentration, Körpertemperatur und Glucosekonzentration während eines Badeversuchs bei einer 44 jährigen depressiven Patientin (W.E.)

4.2.2 Depressive Patienten

Die 13 depressiven Patienten, 10 Frauen und 3 Männer, im Alter von 39.5 ± 10 Jahren zeigen während des Versuchs einen Anstieg der Körpertemperatur von $36.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$ auf $39.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$, und einen Anstieg der GH-Konzentration von 3.0 ± 5.2 ng/ml auf 10.0 ± 12.1 ng/ml zum Zeitpunkt 45 min. Die übrigen gemessenen Parameter einschließlich der Körpertemperatur, erreichen ihre Extremwerte unmittelbar am Ende der Temperatureinwirkung.

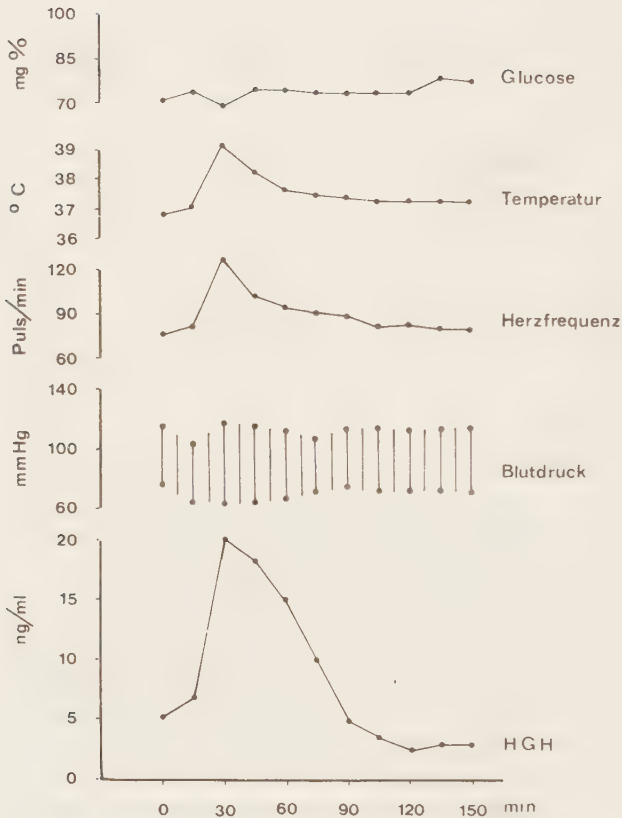


Abb. 13 Verlauf der Mittelwerte der GH-Konzentration, syst. und diast. arteriellen Blutdrucks, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Glukosekonzentration während des Badeversuchs bei der R-Gruppe (N=5) der depressiven Patienten.

Der systolische Blutdruck steigt von 117 ± 11 mmHg auf 119 ± 15 mmHg, der diastolische Blutdruck sinkt von 77 ± 11 mmHg auf 63 ± 5 mmHg, und die Herzfrequenz steigt von 70 ± 7 /min auf 127 ± 12 /min.

Zum gleichen Zeitpunkt fällt der Blutglukosespiegel von 81 ± 8 mg% auf 77 ± 9 mg% und erreicht nach 90 min den Gipfel mit 84 ± 10 mg%.

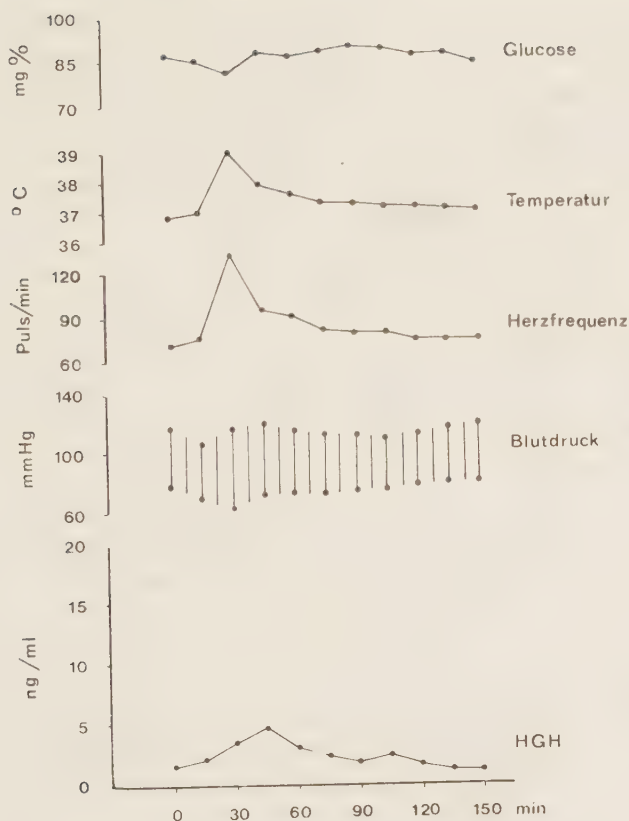


Abb. 14 Verlauf der Mittelwerte der GH-Konzentration, syst. und diast. arteriellen Blutdrucks, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Glucosekonzentration während des Badeversuchs bei der N-Gruppe (N=8) der depressiven Patienten.

Alle Parameter erreichen am Ende des Versuchs ihre Ausgangswerte wieder; die GH-Konzentration geht sogar auf 1.9 ± 1.6 ng/ml zurück.

Nur 5 der 13 depressiven Patienten zeigen einen GH-Anstieg > 5 ng/ml über den Ausgangswert oder eine maximale GH-Konzentration > 10 ng/ml, die übrigen 8 Patienten zeigen eine verminderte GH-Antwort (Abb. 12).

Werden die 13 Patienten in eine R Gruppe mit 5 und eine N-Gruppe mit 8 Patienten geteilt, ergibt sich folgendes Bild (siehe Abb. 13 und 14).

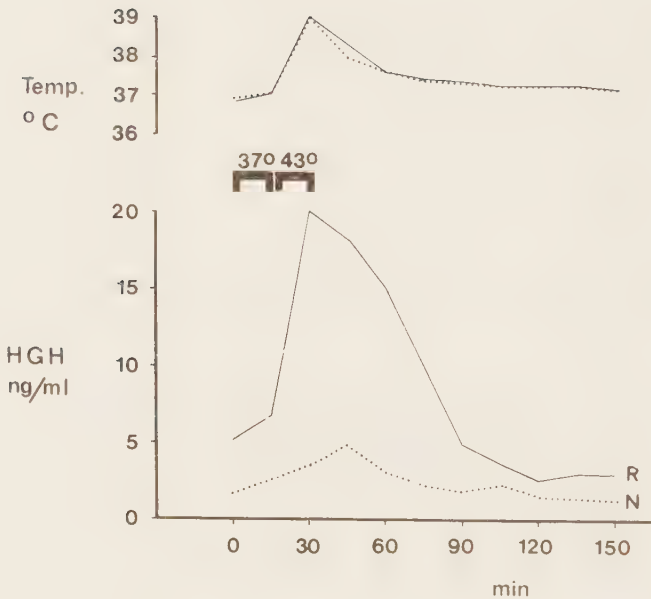


Abb. 15 Verlauf der Mittelwerte der GH-Konzentration und der Körpertemperatur während der Badeversuche bei der R-Gruppe (durchgezogene Linie) und N-Gruppe (gepunktete Linie) der depressiven Patienten.

Die Wachstumshormonkonzentration zeigt bei der ersten Gruppe einen Anstieg von 5.1 ± 6.3 ng/ml auf 19.9 ± 6.2 ng/ml zum Zeitpunkt 30 min. Im Gegensatz dazu, steigt die GH-Konzentration in der N-Gruppe von 1.6 ± 1.1 ng/ml auf 4.7 ± 2.0 ng/ml zum Zeitpunkt 45 min. Die maximale GH-Antwort ist in beiden Gruppen hochsignifikant verschieden ($p < 0.001$).

Die GH-Ausgangswerte beider Gruppen sind gleich, wenn man berücksichtigt, daß ein einziger, extrem hoher Ausgangswert (Pat. Nr. 2, GH-Ausgangswert 18.0 ng/ml) verantwortlich ist für den erhöhten Mittelwert der R-Gruppe. Der Verlauf der Körpertemperaturkurve beider Gruppen ist identisch. (Abb. 15).

Die Mittelwerte der Pulsfrequenz, systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruck und Glucosekonzentration sind für beide Gruppen ebenfalls gleich. (Abb. 13 u. 14). Das mittlere Alter der Respondergruppe beträgt 32.4 ± 11.5 Jahre gegenüber 43.8 ± 10.0 Jahre der Nonrespondergruppe; der Altersunterschied ist jedoch nicht signifikant. Somit unterscheiden sich beide Gruppen nur in der absoluten Höhe und dem Zeitpunkt der HGH-Antwort auf den Temperaturanstieg. (Abb. 15)

Tabelle 2 Patientenkollektiv der Badeversuche, aufgeteilt
in R- u. N-Gruppe.

Patient	Geschl.	Alter	Diagnose	Maximale HGH-Antwort
14	w	56	M.D.	2.8
9	w	48	B.D.	3.5
6	w	36	M.D.	4.3
8	w	44	B.D.	4.6
3	w	26	B.D.	5.4
10	w	51	M.D.	7.5
7	w	40	M.D.	7.6
11	w	51	M.D.	7.8
12	w	51	B.D.	13.2
4	m	28	N.D.	21.6
5	w	36	N.D.	22.4
1	m	23	M.D.	25.0
2	m	24	B.D.	30.8

Die Tabelle 2 zeigt die Zusammensetzung der Patientengruppe mit normaler Wachstumshormonfreisetzung (untere Hälfte) und der Gruppe mit gestörter Wachstumshormonfreisetzung (obere Hälfte).

M.D.=monopolare Depression

B.D.=bipolare Depression

N.D.=neurotische Depression

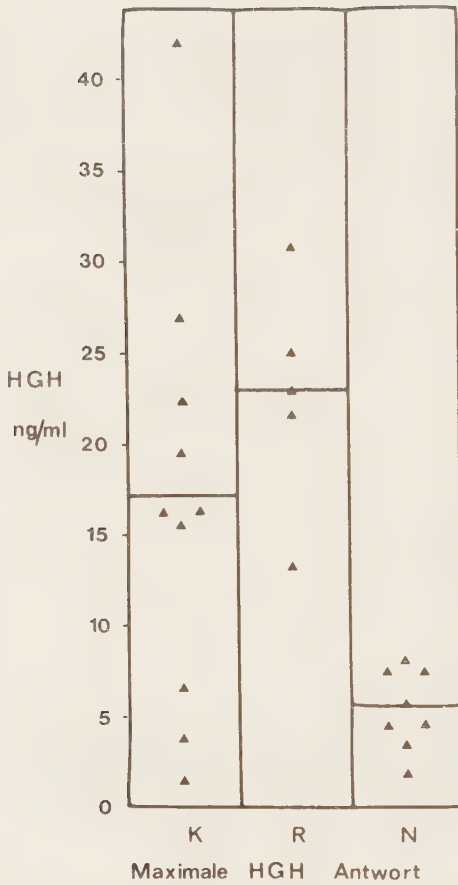


Abb. 16

Maximale Wachstumshormonfreisetzung während des Badeversuchs bei den gesunden Kontrollpersonen (K), sowie der N- und R-Gruppe der depressiven Patienten. Die Dreiecke repräsentieren die jeweilige HGH-Antwort, die waagrechten Striche den Mittelwert.

Tabelle 3 Klinische Unterscheidungskriterien zwischen R- und N-Gruppe der an den Badeversuchen beteiligten depressiven Patienten

	Responder N = 5	Nonresponder N = 8	P
Alter	32.4 $\pm$ 11.5	43.8 $\pm$ 10.0	n.s.
Hamilton Skala	19.0 $\pm$ 5.2	28.5 $\pm$ 7.2	< 0.05
v. Zerssen Skala	26.6 $\pm$ 20.0	38.5 $\pm$ 8.7	n.s.
verkürzte Hamilton Skala	7.0 $\pm$ 2.4	15.4 $\pm$ 4.2	< 0.005
Hemmung	2.6 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 1.5	< 0.01
Schlafstörungen	1.2 $\pm$ 1.6	3.7 $\pm$ 2.1	< 0.05
Tagesschwankung	1.2 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.5	n.s.
Angst	5.2 $\pm$ 1.9	4.7 $\pm$ 2.4	n.s.

Die Tabelle 3 zeigt einige objektivierbare psychiatrische Parameter (gemessen mit der Hamiltonmeßskala für Depression), sowie die Punktzahl aus der gesamten und der verkürzten Hamiltonskala und aus dem v. Zerssen Selbstbefindlichkeitsbogen.

Angegeben ist jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Die Spalte P gibt die Signifikanz der einzelnen Kriterien zwischen R- und N-Gruppe an.

n.s. = nicht signifikant

Der gegenüber den gesunden Kontrollen hohe Anteil an depressiven Patienten, die auf den Anstieg der Körpertemperatur nicht mit einem markanten Anstieg der GH-Konzentration reagieren (Abb. 16), war der Anlaß, neben physiologischen nach klinischen Parametern zu suchen, in denen sich R- und N-Gruppe unterscheiden. (Tab. 2 und 3).

Sowohl die R- als auch die N-Gruppe enthalten monopolare und bipolare Depressionen. Die beiden neurotischen Depressionen erscheinen in der Gruppe. Die mittlere Punktzahl der v. Zerssen-Selbstbefindlichkeits-skala ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Das Ergebnis

der Hamilton Meßskala für Depression zeigt für die R-Gruppe 19 ± 5.2 Punkte gegenüber 28 ± 7.1 Punkte der N-Gruppe; dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0.05$). Die Analyse einzelner Unterpunkte der Hamiltonskala ergibt:

Alle Unterpunkte für sich allein zeigen in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied

Die Zusammenfassung der Punkte 4 (Einschlafstörung) 5 (Durchschlafstörung) und 6 (Schlafstörung am Morgen) unter den Begriff "Schlafstörung", zeigt für die R-Gruppe 1.2 ± 1.6 Punkte gegenüber 3.7 ± 2.1 Punkte ($p < 0.05$).

Eine Zusammenfassung der Punkte 8 (Hemmung) und 7 (Arbeit und Beschäftigung), im weiteren kurz "Hemmung" genannt, erbringt für die R-Gruppe 2.6 ± 0.5 gegenüber 5.0 ± 1.5 für die N-Gruppe ($p < 0.001$).

Eine noch höhere Signifikanz erhält man, wenn die Punkte der Hamiltonskala zusammengefaßt werden, die im weiteren Sinn die körperlichen Symptome der Depression betreffen.

Zusätzlich zu den beiden erwähnten sind das:

(12) körperliche Gastrointestinalsymptome

(13) körperliche Allgemeinsymptome

(14) Genitalsymptome

(16) Gewichtsverlust

(18) Tagesschwankung

Diese 10 Punkte werden im Folgenden als "verkürzte Hamiltonskala" bezeichnet.

Die R-Gruppe erreicht in dieser verkürzten Hamiltonskala 7.0 ± 2.4 Punkte, die N-Gruppe 15.4 ± 4.2 Punkte, der Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0.005$). Dabei entspricht die mittlere Differenz Punktzahl aus der verkürzten Hamiltonskala genau der Differenz derjenigen aus der gesamten Hamiltonskala beider Gruppen, so daß beide Gruppen in den verbleibenden 12 Symptomen, nach denen in der Hamiltonskala gefragt wird, identische Zahlenwerte erreichen.

Der nächtliche Anstieg der Wachstumshormonsekretion innerhalb von 90 Minuten nach Schlafbeginn und seine enge Beziehung zur ersten SWS-Periode ist bei normalen Kontrollpersonen bekannt. (Quabbe u.a. 1968, Takahashi u.a. 1971).

Die GH-Freisetzung von 3 gesunden Kontrollen ohne Schlafstörungen zeigt einen Verlauf, wie er in der Literatur beschrieben ist. Anders dagegen die 6 untersuchten depressiven Patienten. Wegen der geringen Anzahl der Fälle, läßt sich keine statistische Auswertung der Ergebnisse durchführen. Dennoch kann man zusammenfassend aussagen:

- Alle 6 Patienten zeigen innerhalb von 120 min keinen Anstieg der Wachstumshormonkonzentration, der zeitlich zusammen mit einer SWS-Periode auftritt oder ihr unmittelbar folgt.
- 5 von 6 Patienten erreichen die maximale nächtliche GH-Konzentration in der zweiten Nachthälfte.
- Alle 6 Patienten zeigen im Schlaf-EEG deutliche Abweichungen von der Norm, die typischerweise bei Depressionen beobachtet werden.

Um die Auswirkung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen so gering wie möglich zu halten, mußte einem Teil der Patienten Chloralhydrat verabreicht werden, das in Kontrollversuchen keine Auswirkung auf die Verteilung der Schlafstadien und die nächtliche GH-Freisetzung gezeigt hat.

Es erscheint interessant, daß bei einer gesunden Kontrollperson ein steiler GH-Anstieg am frühen Morgen gefunden wurde der zeitlich mit einer REM-Phase zusammenfiel, aber während der ganzen Nacht zu keinem Zeitpunkt SWS-Schlaf beobachtet werden konnte.

Dieser Verlauf der GH-Konzentration und der Schlafphasen ist nahezu identisch mit dem, der bei einer depressiven Patientin (No. 6) gefunden worden ist.

Daraus ist zu schließen, daß GH-Anstieg und SWS-Phasen nicht notwendigerweise zusammen auftreten, und weiter, daß die bei endogen-depressiven Patienten beobachteten Störungen der Wachstumshormonsekretion im Schlaf nicht unbedingt durch die Depression begründet werden, sondern eventuell eine Folge der depressionsbedingten Schlafstörungen sind. Diese Frage kann wohl nur eine Untersuchung an depressiven Patienten klären, die nicht an Schlafstörungen leiden.

5.2 Wachstumshormonfreisetzung nach Temperaturstimulation

Ein Anstieg der Körpertemperatur um 2°C ist in der Lage, bei gesunden Kontrollpersonen, eine GH-Ausschüttung zu erzielen (Glick 1969, Okada u.a. 1972), unabhängig von der Ursache des Temperaturanstiegs.

Die Untersuchung der Wachstumshormonkonzentration bei 10 gesunden Kontrollpersonen während eines Bades bei einer Wassertemperatur von 43°C zeigt in 7 Fällen einen prompten GH-Anstieg.

3 Kontrollen, alle älter als 50 Jahre, erreichen trotz gleichen Temperaturanstiegs keinen ausreichenden GH-Gipfel.

Von 13 depressiven Patienten zeigen 5, darunter 2 neurotische und 3 endogene Depressionen, einen prompten GH-Anstieg, wie er bei der Mehrzahl der gesunden Kontrollen beobachtet worden ist. 7 Patienten, alle endogen depressiv, erreichen deutlich erniedrigte GH-Werte.

Im Gegensatz dazu, ist der Anstieg der Körpertemperatur bei beiden Patientengruppen gleich und liegt nur gering unter dem der Kontrollpersonen.

Alle zusätzlich gemessenen Parameter, wie Blutglucose, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck sind zwischen der Gruppe der normalen Kontrollpersonen sowie der Gruppe der R- und N-Gruppe der Patienten nicht verschieden. Der GH-Ausgangswert der normalen Kontrollen ist höher als der Ausgangswert der Patientengruppe, allerdings nicht signifikant. Der Grund dafür ist wahrscheinlich die unterschiedliche Tätigkeit unmittelbar vor dem Beginn des Versuchs, besonders die unterschiedliche

motorische Aktivität. Dafür sprechen:

- alle Patienten waren stationär aufgenommen und haben die Zeit vor dem Experiment im Bett ruhend verbracht;
- mit 2 Ausnahmen haben die normalen Kontrollen den Weg von zu Hause in die Klinik mit öffentlichen Verkehrsmittel oder mit dem eigenen Auto zurückgelegt;
- 2 Kontrollen, die am Morgen des Experiments von zu Hause abgeholt worden sind, zeigen GH-Ausgangswerte $< 2 \text{ ng/ml}$;
- am Ende des Badeexperiments, nach 120 min Ruhe, erreichen alle 3 Kollektive gleiche basale GH-Spiegel.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung sind K-R- und N-Gruppe inhomogen. 10 von 13 Patienten sind weiblich, wobei alle Patienten mit ungenügender GH-Freisetzung Frauen sind, gegenüber 5 männlichen und 5 weiblichen gesunden Versuchspersonen. Der hohe Frauenanteil unter den Patienten spiegelt in etwa die Geschlechtsverteilung der Depression wieder, die in Deutschland etwa männl. zu weibl.: 2 zu 1 beträgt (v. Cranach 1974).

Im übrigen schränkt die ungleiche Geschlechtsverteilung zwischen den 3 Gruppen die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht ein, weil, im Gegensatz zur Literatur, wo für Frauen höhere GH-Werte als für Männer angegeben werden, hier in der Gruppe mit dem höchsten Frauenanteil der GH-Anstieg am geringsten ist.

Ein Einfluß des Alters auf die GH-Freisetzung wird in der Literatur unterschiedlich bewertet (Finkelstein u.a. 1972, Dudl u.a. 1973), zudem sind die 3 Vergleichsgruppen in ihrer Altersverteilung nicht signifikant verschieden.

Somit kann weder ein verminderter Anstieg der Körpertemperatur, eine Veränderung der Blutglucosekonzentration, oder eine unterschiedliche cardio-vasculäre Reaktion, noch die ungleiche Geschlechtsverteilung und die fragliche Altersabhängigkeit der GH-Freisetzung der Grund sein, für die veränderte Wachstumshormonfreisetzung bei der Mehrzahl der depressiven Patienten.

Der Einwand, die Patientengruppe mit fehlender adaequater GH-Ausschüttung zeigt einen signifikant höheren Wert in der Hamiltonskala für Depression und repräsentiert somit die "schwereren" Depressionen gilt nur insofern, als dieser Gruppe tatsächlich wesentlich schwerere körperliche Symptome zeigt; hinsichtlich der Schwere der übrigen Symptome besteht kein Unterschied in beiden Patientenkollektiven.

Die Frage, ob in dieser Untersuchung der beobachtete GH-Anstieg nach Hitzeeinwirkung eine spezifische Antwort auf den Anstieg der Körpertemperatur ist, oder ob ein unspezifischer Streß-Mechanismus die GH-Ausschüttung bewirkt, kann nicht endgültig geklärt werden. Doch sprechen folgenden Gründe für eine spezifische Wirkung des Temperaturanstiegs:

- ein Anstieg der Körpertemperatur ist bekanntermaßen ein Stimulus für die GH-Freisetzung;
- das Baden in 43°C warmen Wasser wurde von den Versuchspersonen nicht als besonders unangenehm empfunden. Im Anschluß daran fühlten sich die meisten, auch die depressiven Patienten, entspannt und erfrischt;
- die bei einigen gesunden Kontrollen durchgeführten Versuche in kaltem Wasser, zeigen keinen GH-Anstieg, und wurden von den Beteiligten als sehr unangenehm empfunden;
- weder das Einstechen der Braunüle, noch das Einführen des Vena-cava-Katheters bei den Schlafuntersuchungen bewirkte einen GH-Anstieg, obwohl die meisten Patienten dies als unangenehm empfanden und einige von ihnen Angst zeigten.

Der zeitliche Aufbau der Versuche ermöglicht keine Aussage, ob die GH-Ausschüttung über Erregung der Temperaturrezeptoren in der Haut (Mitra 1972) oder im Hypothalamus (Okada 1972) erfolgt ist, da nur eine einzige Blutentnahme während einer bestimmten Temperatureinwirkung durchgeführt worden ist.

Ein Abfall der Glucosekonzentration während der Temperatureinwirkung kann nicht für den GH-Anstieg verantwortlich gemacht werden, da die Glucosekonzentration bei Kontrollen und Patienten mit ähnlich hohem GH-Anstieg nur um weniger als 10 % gegenüber dem Ausgangswert abfällt, (beim Insulintest erfolgt ein Glucoseabfall von etwa 50 %) und außerdem bei der Patien-

tengruppe mit ungenügendem GH-Anstieg dieser erst 15 min nach dem Ende der Temperatureinwirkung auftritt, die Glucosekonzentration aber wie bei den anderen Gruppen ihren niedrigsten Wert 15 min früher, zum Zeitpunkt der höchsten Körpertemperatur erreicht.

Das Ergebnis der Wachstumshormonuntersuchung bei depressiven Patienten unter Thermostimulation zeigt zusammengefaßt folgendes Ergebnis:

- 5 von 13 Patienten zeigen einen GH-Anstieg, wie er bei normalen Vergleichspersonen gesehen wird;
- 8 Patienten zeigen einen signifikant geringeren GH-Anstieg;
- bei diesen 8 Patienten wird der GH-Anstieg 15 min später beobachtet als bei der Kontrollgruppe;
- die beiden neurotischen Depressionen zeigen gegenüber den normalen Kontrollen keine veränderte GH-Antwort;
- monopolare und bipolare Depressionen erscheinen sowohl in der Gruppe der Patienten mit normaler als auch verminderter GH-Ausschüttung.

Somit kann diese Untersuchung nicht bestätigen, daß monopolare Depressionen, im Gegensatz zu bipolaren Depressionen, die mit einer normalen, erhöhten, oder nur schwach erniedrigten GH-Antwort einhergehen, eine deutlich verminderte GH-Ausschüttung nach Stimulation der Hypophyse zeigen (Sachar 1973, Mueller 1969). Dagegen ist es eventuell möglich, die GH-Antwort auf einen Temperaturreiz an Hand von klinischen Symptomen vorherzusagen, da der Schweregrad von Schlafstörungen, Hemmung und anderer somatischer Symptome eine hohe negative Korrelation zur GH-Freisetzung zeigt.

Da die Monoaminstoffwechselstörung bei der Depression im Hypothalamus lokalisiert ist, von wo aus eine Reihe körperlicher Funktionsabläufe gesteuert werden, wie Sexualverhalten, Appetit, Schlafen und Wachen, und die wiederum die momentane Stimmungslage beeinflussen, können so eventuell häufige körperliche Symptome der Depression erklärt werden.

Das Auftreten und der Schweregrad dieser somatischen Symptome scheint auch die Fähigkeit der Hypophyse bei depressiven Patienten zu beeinflussen, in einer bestimmten Situation mit einem Anstieg der Wachstumshormonkonzentration zu reagieren.

Während des Schlafs, unter EEG-Kontrolle, und bei Temperaturstimulation, speziell nach einem Bad in 43°C warmem Wasser, wird die Wachstumshormonfreisetzung bei depressiven Patienten untersucht. Dabei werden die Patienten jeweils einer Gruppe gesunder Versuchspersonen gleichen Alters gegenüber gestellt.

Die Untersuchung der Wachstumshormonkonzentration während des Schlafs, durchgeführt an 6 endogen depressiven Patienten zeigt unterschiedliche Abweichungen gegenüber den Kontrollpersonen, vor allem verzögerter und verminderter Anstieg der GH-Konzentration, sowie eine weitgehende Aufhebung der zeitlichen Beziehung zwischen GH-Anstieg und SWS-Aktivität.

Durch die bei 5 der 6 Patienten gleichzeitig beobachteten Schlafstörungen, die bei Depressionen häufig anzutreffen sind, kann nicht bewiesen werden, daß die veränderte nächtliche GH-Freisetzung tatsächlich durch die Depression begründet wird.

Der Anstieg der Körpertemperatur, hervorgerufen durch den Aufenthalt in 43°C warmen Wasser, führte bei den Kontrollpersonen in der Regel zu einer GH-Ausschüttung > 10 ng/ml. 8 endogen depressive Patienten zeigen diesen Anstieg gar nicht oder deutlich vermindert sowie um 15 min verzögert, 5 weitere, darunter 2 neurotisch depressive Patienten, unterscheiden sich in der GH-Antwort nicht von den gesunden Kontrollen. Beide Patientengruppen zeigen dabei gleichen Anstieg der Körpertemperatur, sowie gleiche cardio-vasculäre Reaktion und gleichen Verlauf der Blutglucosekonzentration. Auch die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der GH-Freisetzung kann die unterschiedliche Wachstumshormonausschüttung nicht erklären. Monopolare und bipolare Depressionen erscheinen sowohl in der Gruppe mit normaler und in der Gruppe mit gestörter Wachstumshormonfreisetzung.

Bei der Gruppe mit gestörter GH-Freisetzung wird eine signifikante Häufung der Symptome "Hemmung" und "Schlafstörungen" beobachtet.

Diese Ergebnisse stimmen gut mit anderen Arbeiten überein, in denen eine verminderte GH-Freisetzung bei endogen depressiven Patienten beschrieben wird, wenn auch unter anderen GH-stimulierenden Bedingungen. Da Schlaf und Körpertemperaturanstieg über monoaminerge Neurone den Hypothalamus beeinflussen, der letztendlich für die GH-Ausschüttung durch die Hypophyse verantwortlich ist, kann die gestörte GH-Freisetzung bei depressiven Patienten als ein weiterer Hinweis gewertet werden, daß bei der endogenen Depression eine hypothalamische Monoaminstoffwechselstörung besteht.

CIBA Medizinische Abteilung

C.T.-Ref. Nr.

Patient Nr. 1111

Präp. Nr. 34276-Ba

Formular 1-2

Hamilton-Meßskala für Depressionen

Zur Beachtung: Es wird um vollständige Beantwortung aller Fragen gebeten. Bitte zutreffende Code-Nummern ankreuzen () oder einrahmen () oder einrahmen () ; punktierte Quadrate leer lassen.

Datum 21.12. 29. 10. 73

W. F.

(Erd. Versuch)

Vermerken ob

27

O Vorbehandlung

Therapie-
prüfung Nr. 1

Jeweils die Ziffer ankreuzen, die den Zustand des Patienten am besten charakterisiert

1. Stimmungsenkung 28 (Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Selbstmordgedanken, Verlustgefühl)	0 Nicht vorhanden 1 Nur aus dem Explorationsgespräch zu entnehmen 2 Vom Patienten spontan geäußert 3 Nur aus dem Verhalten zu schließen (z.B. Gesichtsausdruck, Stimme, Körperhaltung, Tränen) 4 Vorwiegend aus Äußerungen und Verhalten des Patienten ableitbar
2. Schuldgefühle 29	0 Nicht vorhanden 1 Selbstverurteilung glaubt Mitschuldigen anschieben zu haben 2 Schuldgefühle oder Guilt über frühere Verfehlungen 3 Krankheit wird als Strafe empfunden, Schuld-Wahn 4 Analogie oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen
3. Suizid 30	0 Keine 1 Lebensbedrohlich 2 Todeswunsch 3 Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten 4 Suizidversuche (oder erste Versuch = 4)
4. Einschlafstörung 31	0 Keine 1 Gelegenheits-Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunden) 2 Mäßige Einschlafstörung
5. Durchschlafstörung 32	0 Keine 1 Patient klagt über unruhigen oder unterbrochenen Schlaf 2 Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (oft nicht nur zur Miktio)
6. Schlafstörung am Morgen 33	0 Keine 1 Aufwachen am frühen Morgen, aber nachmaligen Schlafen 2 Zu frühen Erwachen ohne nachmaligen Schlaf
7. Arbeit und Beschäftigung 34	0 Keine Beeinträchtigung 1 Führt sich Besorgungslos, müde oder schläft bei Arbeit, Hobby und anderer Tätigkeit 2 Mangelnde Freude an Arbeit und anderen Tätigkeiten, muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es erkennen 3 Weniger Zeit für Arbeit oder Tätigkeiten auf oder als unproduktiver. Bei stationärer Behandlung, wenn weniger als 3 Stunden Beschäftigung mit eigener Initiative 4 Bei wegen Krankheit nicht mehr gearbeitet. Bei stationärer Behandlung, wenn keine spontane Beschäftigung
8. Hemmung 35 (Verlangsamung von Sprache und Denken, Kontaktschwäche, reduzierte Motorik)	0 Sprache und Denken normal 1 Geringe Verlangsamung bei der Exploration 2 Deutliche Verlangsamung bei der Exploration 3 Explorationschwierig 4 Nicht
9. Erregung 36	0 Keine 1 Unruhe der Hände oder ähnliches 2 Mädelingen, Mädelingen, Mädelingen Lippenbeissen usw.
10. Angst psychische Symptome 37	0 Keine 1 Subjektive Spannung und Angstlichkeit 2 Bedrohungen wegen Kleinigkeiten 3 Angstliche Ausdrücke in Gesicht oder Sprache 4 Angst wird spontan geäußert
11. Angst körperliche Sym- ptome 38	0 Keine 1 Geringe 2 Mäßige 3 Starke 4 Extreme Körperliche Begleitsymptome der Angst wie: Gastrintestinal, Mundtrockenheit, Meteorismus, Verdauungsstörung, Diarrhoe, Schütteln, Schütteln, Cardiovaskulär, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Blutdruckhoch, Herzrhythmusstörungen, Schütteln, Schütteln, Schütteln

- Baum D.C. Hypoglycemia with deep hypothermia
Gale C.C. the roles of growth hormone and
Dillard D.M. insulin
Exc.Med.Int.Cong.Ser.142. 49
(1967)
- Baylis E.M. An Examination of the central
Greenwood F. mechanism postulated to control
James V. growth hormone secretion in man
Landon J., Jenkins J. Exc.Cong.Ser. 158. 89-104 (1968)
Marks V.
Samols E
- Berg G.R. Effect of central cooling in man
Uttinger R.D. on pituitary-thyroid function
Schalch D.S. and growth hormone secretion
Reichlin S. J.Appl.Physiol. 21. 1791-1794
(1966)
- Blackard W.G. und Adrenergic receptor control me-
Heidingsfelder S. chanism for growth hormone se-
cretion
J.Clin.Invest. 47. 1407-1414
(1968)
- Bligh J. Neural models of hypothalamic
temperature regulations
In K.Lederis u.K.E.Cooper (Hrsg)
Recent studies of hypothalamic
function, S.Karger, Basel (1974)
- Boyd A.E. Stimulation of human growth
Harold E. hormone secretion by L-Dopa
Lebovitz N.Engl.J.Med. 283. 1452-1459
Pfeiffer (1970)

- Brown G.M. und Reichlin S. Psychology and neural regulation of growth hormone secretion
Phychoseomat.Med. 34. 45-61 (1972)
- Brown G.M. Neurotransmitter regulation of growth hormone and ACTH release
Vortrag auf dem 9. Kongress des Collegium Internationale Neuro-
psychopharmacologicum, Paris 1974
- Butcher L. L-Dopa changes in central mono-
Engel J. amine neurons after peripheral
Fuxe K. decarboxylase inhibition
J. Pharm.Pharmacol. 22. 313-315
(1970)
- Cahill G.F. jr. Hormone-fuel interrelationships
Herrera M.G. during fasting
Morgan A.P. J.Clin.Invest. 45. 1751-69 (1966)
Soeldner J.S.
Steinke J.
Levy P.L.
Reichard G.A.
Kipnis D.M.
- Cameron P.D. Metabolic clearance rate of radio-
Burger H.G. iodinated human growth hormone
Catt K.J. in man
J.Clin.Invest. 48. 1600-1608
(1969)
- Catt K.J. und Tregear G.W. Solid-phase radioimmunoassay in
antibody-coated tubes
Science 158. 1570 (1967)

- Collu R.
Fraschini F.
Visconti P.
Martini L.
v. Cranach M.
Dudl R.J.
Williams R.H.
Esinck J.W.
Palmer H.P.
Endo M.
Feldmann J.M. und
Lebovitz H.E.
Finkelstein J.
Roffwarg H.P.
Boyar R.M.
Kream J.
Hellman L.
Frader M.
Berry
Schalch D.S.
Engel
- Adrenergic and serotonergic control of growth hormone secretion in adult male rats
Endocrinology 90.1231-1237 (1972)
- Klassifikation und Epidemiologie depressiver Syndrome
München.Med.Wschr.116.755 (Nr. 15) (1974)
- Effect of age on growth hormone secretion in man
J.Clin. Endocrinol.37. 11-16 (1973)
- Plasma growth hormone levels during hypoglycemia in atypical psychosis
Folia endocrin.jap.45, 1295-1296 (1970)
- Control of insulin and growth hormone secretion by serotonin and dopamin
Exc.Med.Int.Cong.Ser.256. 35 (1972)
- Age related change in the 24 hour spontaneous secretion of growth hormone
J.Clin.Endocrinol.Metabol.35. 665-72 (1972)
- Endocrine changes during experimentally induced sadness
Psychosomat.Med. 33. 471 (1971)

- Frohmann L.A.
Horton E.S.
Lebovitz H.E. Growth hormone releasing action
of a pseudomonas endotoxin
Metabolism 16. 57-67 (1967)
- Frohmann L.A. und
Bernardis L.L. Growth hormone and insulin levels
in weanling rats with ventrome-
dial hypothalamic lesions
Endocrinology 82. 1125-1132 (1968)
- Frohmann L.A. Clinical neuropharmacology of
hypothalamic releasing factors
New Engl.J.Med. 286. 1391-1397
(1972)
- Fuxe K. und
Hokfelt T. The influence of central catechol-
amine neurons on the hormone se-
cretion from the anterior and
posterior pituitary 165-177
Neurosecretion, Hrsg Stutinsky F.
New York Springer Verlag. (1967)
- Gale C.C.
Toivola P.
Werrbach J.H.
Goodner C.J. Further studies of adrenergic
mechanisms mediating reciprocal
release of growth hormone and
insulin in baboons
Fed.Proc. 29.377 (1970)
- Glick S.M.
Roth J.
Yalow R.S.
Berson S.A. Immunoassay of human growth hor-
mone in plasma
Nature (London) 199. 784-787
(1963)
- Glick S.M.
Roth J.
Yalow R.S.
Berson S.A. The regulation of growth hormone
secretion
Rec.Prog.Horm.Res. 21. 241-283
(1965)

- Johansen K. Glucose suppressible growth hormone release after L-Dopa administration to normal subjects
Metabolism 22. 773-778 (1973)
- Kansal P.C. Effect of L-Dopa on plasma growth hormone, insulin and thyroxin
Buse J. J.Clin.Endocrin.Metab. 34.99-105
Talbert O. (1972)
Buse M.
- Kastin A.J. Clinical evaluation in man of a substance with growth hormone releasing ability in rats
Schally A.V. a.a.O. 35. 326-329 (1972)
Gual C.
Glick S.M.
Arimura A.
- Kim S. Attenuation of Haloperidol of human growth hormone response to insulin
Sherman L. Clin.Res. 15. 718 (1971)
Kolodny M.D.
Benjamin F.
Singh A
- Kimball H.R. Comparison of the effect of the pyrogens, Etiocholanolole and bacterial endotoxin on plasma cortisol and growth hormone in man
Lipsett M.B. J.Clin.Endocrin.Metab. 28.337-342 (1968)
Odell W.D.
Wolff S.M.
- Koella W.P. The effect of parachlorophenylalanine on the sleep of rats
Feldstein A. Electroenceph.Clin.Neurophysiol. 25. 481 (1968)
Czicman S.
- Knopf R.F. Plasma growth hormone response to intravenous administration of aminoacids
Conn J.W. J.Clin.Endocrin.Metab. 25. 1140-
Fajans S.S.
Floyd J.C.

- Guntsche E.M. 1144 (1965)
 Rull A.J.
- Knopf R.F. The normal endocrine response to
 Conn J.W. ingestion of protein and infusions
 Floyd J.C. of aminoacids: sequential secretion
 Fajans S.S. of insulin and growth hormone
 Rull J.A. Trans.Ass.Am.Phys. 79. 312-321
 Guntsche E.M. (1966)
 Thiffault C.A.
- Krulich L. Dual hypothalamic regulation of
 Illner P. growth hormone secretion aus:
 Fawcett C.P. Growth and Growth Hormone
 Quijada M. Exc.Med.Int.Congr.Ser. 224. 306-
 McCann S.M. 316 (1972)
- van der Laan W.P. Implications of growth hormone re-
 lease in sleep
 Metabolism 19. 891-897 (1970)
- La Bella F. Isolation of cytoplasmic granules
 Krass M. containing growth hormone and
 Fritz W. prolactin from bovine pituitary
 Endocrinol. 89. 1094-1102 (1971)
- Lal S. Effect of apomorphine on human
 growth hormone secretion
 Lancet 2. 661 (1972)
- Li C.H. Hormones of the adenohypophysis
 Proc.Am.Phil.Soc. 116. 365-382
 (1972)
- Lucke C. und Experimental modification of the
 Glick S.M. sleep-induced peak of growth
 hormone secretion
 J.Clin.Endocrin.Metab. 32. 729-
 736 (1971)

- Mitra R. und
Johnson H.D. Growth hormone response to acute
thermale exposure in cattle
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 139.
1086-1089 (1972)
- Müller E.E.
Sawano S.
Arimura A.
Schally A.V. Blockade of release of growth hor-
mone by brain norepinephrine de-
pletors
Endocrinol. 80, 471-476 (1967 a)
- Müller E.E.
Sawano S.
Arimura A.
Schally Blockade of growth hormone re-
lease by drugs acting on the
central nervous system
a.a.O. 80, 109-117 (1967 b)
- Müller E.E.
Arimura A.
Saito T.
Schally A.V. Growth hormone releasing activi-
ty in plasma of normal and hypo-
physectomized rats
a.a.O. 80, 77-81 (1967 c)
- Müller E.E.
Dal Pra P.
Pecile A. Influence of brain neurohumors
injected in lateral ventricle
of the rat on growth hormone re-
lease
a.a.O. 83, 893-896 (1968)
- Müller E.E. Nervous Control of growth hormone
secretion
Neuroendocrinol. 11, 338-369 (1973)
- Mueller P.S.
Henington G.R.
McDonald R.K. Insulin tolerance test in depression
Arch.Gen.Psychiat. 21, 587-594
(1969)

- Okada Y.
Miyai K.
Iwatsubo M.
Kamahara Y.
Human growth hormone secretion
in normal subjects during and
after exposure to cold
J.clin.Endocrin. 30 393-395
(1970)
- Okada Y.
Matsuoka T.
Kumahara Y.
HGH secretion during exposure to
hot air in normal adult male sub-
jects
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34 759-
763 (1972)
- Powell G.F.
Brasel J.A.
Raiti S.
Blizzard R.M.
Emotional deprivation and growth
retardation stimulating idio-
pathic hypopituitarism
N.Engl.J.Med. 276. 1271-1283
(1967)
- Quabbe H.S.
Schilling E.
Helge H.
Pattern of growth hormone secretion
during a 24-hour fast in
normal adults
J.Clin.Endocrin.Metab. 26. 1173-
1177 (1966)
- Quabbe H.J.
Schilling E.
Helge H.
Nocturnal growth hormone secretion
Acta.Endocrinol. 67. 767 - 783
(1967)
- Rechtschaffen A. und
Kales A.
A manual of standardized termin-
ology, techniques and scoring system
for sleep stages of human subjects
U.S. Departement of Health, Bethes-
da, Maryland 20014 (1968)

- Roth J.
Glick S.M.
Yalow R.S.
Berson S.A.
Hypoglycemia, a potent stimulus to secretion of growth hormone
Science 140. 987-988 (1963 a)
- Roth J.
Glick S.M.
Yalow R.S.
Berson S.A.
Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification
Metabolism 12. 577-579 (1963 b)
- Sachar E.J.
Finkelstein J.
Hellmann L.
Growth hormone responses in depressive illness
Arch.Gen.Psychiatr. 25. 263 (1971)
- Sachar E.J.
Frantz A.G.
Altman N.
Sassin
Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients; responses to hypoglycemia and L-Dopa
Am.J.Psychiat. 130. 1362-67 (1973)
- Sachar E.J.
Neuroendocrine studies of affective disorders
Vortrag auf dem 9. Kongress des Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Paris 1974
- Sassin J.F.
Parker D.C.
Johnson L.C.
Rossman L.G.
Mace J.W.
Gotlin R.W.
Effect of slow wave sleep deprivation on growth hormone release in sleep; preliminary study
Life Sciences 8.1 1299-1307 (1963)
- Schalch D.
The influence of physical stress and exercises on growth hormone and insulin secretion in man
J.Lab.Clin.Med. 69. 256-269 (1967)

- Shywitz B.A.
Finkelstein J.
Hellmann L.
Growth hormone in newborn infants
Pediatrics 48, 103-109 (1971)
- Snyder F.
Dynamic aspects of sleep disturbance in relation to mental illness
Biol. Psychiat. 1. 119-130 (1969)
- Siegenthaler W.
(Hrsg)
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
272 - 274 (1973)
- Smyth G.A. und
Lazarus L.
Growth hormone regulation by melatonin and serotonin
Nature 244. 230-231 (1973)
- Takahashi K.
Takahashi S.
Honda Y.
Shizume K.
Irie
Sakuma M.
Tsushima T
Secretion of human growth hormone during insulin coma and electroshock therapy
Fol. Psychiatr.Neurol.Japon. 21
87-105 (1967)
- Takahashi Y.
Kipnis D.M.
Daughaday W.M.
Growth hormone secretion during sleep
J.Invest. 47. 2079-2090 (1968)
- von Werder K.
Growth hormone secretion during long term anesthesia in man
Horm.Metab.Res. 2. 309-310 (1970)
- Werner W.
Rey H.G.
Wielinger
Bestimmung der Blutglucose nach der GOD-Perid Methode
Z.analyt.Chem. 252. 224 (1970)

- Wit A. und
Wang S.L.
Temperature-sensitive neurons
in preoptic/anterior hypothalamic
region: effects of increasing am-
bient temperature
Am.J.Physiol. 215. 1151-1159 (1968)
- Yalow R.S. und
Berson S.A.
Immunoassay of endogenous plasma
insulin in man
J.Clin.Invest. 39. 1157 (1960)
- Yalow R.S. und
Berson S.A.
HGH and ACTH secretory response
to stress
Horm.Metab.Res. 1. 1-8 (1969)
- von Zerssen D.
Koeller D.M.
Rey E.R.
Die Befindlichkeitsskala-ein
einfaches Instrument zur Objekti-
vierung von Befindlichkeitsstörungen,
insbesondere im Rahmen von
Längsschnittuntersuchungen
Arzneim.-Forsch. 20. 915-918 (1970)

LEBENS LAUF

Ich, Michael Walter Obwald, wurde am 28. Mai 1950 als zweites Kind des Facharztes Dr. med. Walter L. Obwald und seiner Ehefrau Juliane geb. Kirchlechner in München geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Vaterstetten - einem Vorort von München -, wo ich auch von 1956 - 1960 die Volksschule besuchte. 1960 trat ich in das humanistische Gymnasium - Wilhelmsgymnasium - in München über und legte dort 1969 die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1969/70 an der Ludwigs-Maximilian Universität in München. Dort bestand ich im Herbst 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Frühjahr 1972 die ärztliche Vorprüfung und im Juli 1975 das Staatsexamen in Medizin.

